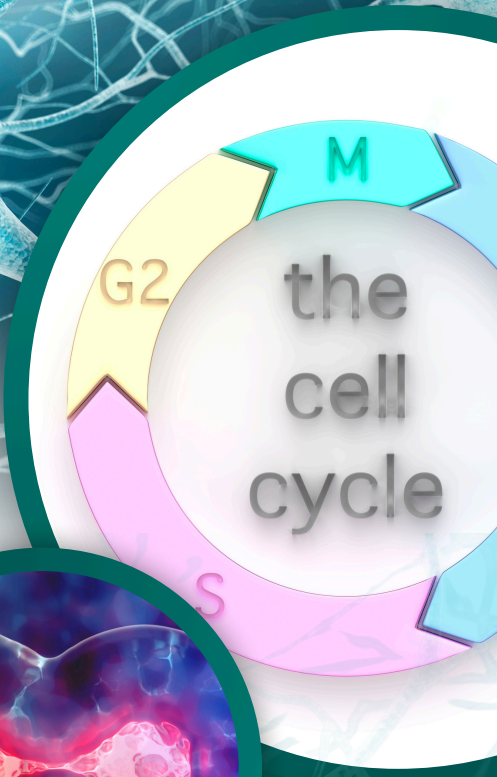
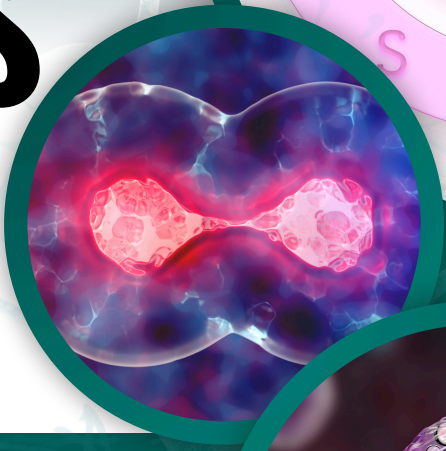
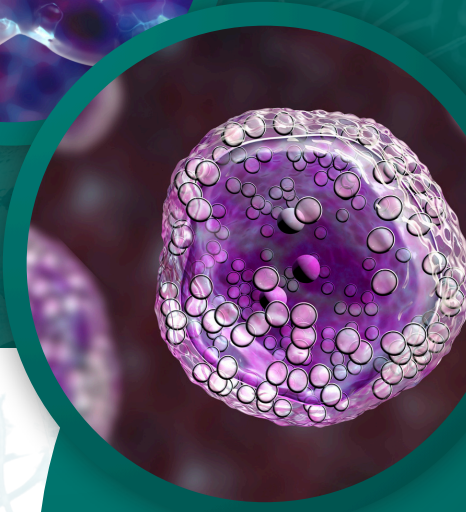
Gt Press Indonesia



SIKLUS SEL





Penulis

- Arif Rachman
- Alfa Januar Krista
- Arfiyanti
- Hendra Saputra

ISBN 978-634-255-784-6

SIKLUS SEL

Arif Rachman
Alfa Januar Krista
Arfiyanti
Hendra Saputra

GET PRESS INDONESIA

SIKLUS SEL

Penulis :
Arif Rachman
Alfa Januar Krista
Arfiyanti
Hendra Saputra

ISBN : 978-634-255-784-6

Editor : Dr. Oktavianis, M.Biomed.
Desain Sampul dan Tata Letak : Mila Sari, M. Si.

PENERBIT : GET PRESS INDONESIA
Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022
Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah
Kecamatan Koto Tangah Padang Sumatera Barat
website: www.getpress.co.id
email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Oktober 2026

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga buku berjudul *Siklus Sel* ini dapat diselesaikan dengan baik. Buku ini disusun sebagai wujud komitmen akademis untuk menyajikan pemahaman yang komprehensif dan mendalam mengenai siklus sel, mulai dari prinsip dasar regulasi molekuler, mekanika pembelahan sel, hingga kompleksitas sistem pengawasan (*checkpoint*) pada sel eukariotik maupun prokariotik. Pembahasan dalam buku ini dirancang secara sistematis untuk menjembatani konsep-konsep Biologi Seluler dasar dengan fenomena patologis yang kompleks, khususnya pada mekanisme pembentukan tumor dan disfungsi regulasi seluler.

Lebih dari sekadar kajian teoretis, buku ini juga menyoroti relevansi aplikatif dinamika siklus sel dalam berbagai bidang keilmuan modern, termasuk biologi *stem cell*, pengembangan terapi kanker berbasis target, hingga pemanfaatan teknologi mutakhir seperti *single-cell transcriptomics* dan kecerdasan buatan (*artificial intelligence*). Penulis berharap keberadaan buku ini dapat menjadi referensi yang kaya dan bermanfaat bagi para mahasiswa, dosen, peneliti, serta praktisi medis dalam memahami dinamika kehidupan seluler secara utuh. Akhir kata, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi penyempurnaan karya ini di masa yang akan datang.

.

Padang, September 2026

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR ..... **i**

DAFTAR ISI ..... **ii**

DAFTAR GAMBAR ..... **vii**

BAB 1 FASE SIKLUS SEL PADA SEL EUKARIOTIK DAN PROKARIOTIK **1**

1.1 Pendahuluan: Siklus Sel sebagai Dasar Keberlangsungan Hidup Sel 1

1.2 Definisi Siklus Sel pada Sel Eukariotik 4

1.3 Definisi Siklus Sel pada Sel Prokariotik 6

1.4 Perbandingan Umum Siklus Sel Eukariotik dan Prokariotik 8

1.5 Fase G1 pada Sel Eukariotik 11

1.6 Fase S dan Replikasi DNA pada Sel Eukariotik 13

1.7 Fase G2 sebagai Persiapan Menuju Mitosis 15

1.8Fase M: Mitosis dan Sitokinesis pada Sel Eukariotik 17

1.9 Replikasi, Segregasi, dan Pembelahan pada Prokariota 18

1.10 Variasi Siklus Sel pada Bakteri Berbentuk Batang dan Kokus 21

1.11Siklus Sel sebagai Sistem Regulasi Molekuler 23

1.12 Signifikansi Biomedis dan Bioteknologi Siklus Sel 25

DAFTAR PUSTAKA **29**

BAB 2 FASE SIKLUS SEL TAHAP RESTING, INTERFASE, DAN PEMBELAHAN SEL **31**

2.1 Pendahuluan: Resting, Interfase, dan Pembelahan sebagai Tiga Keadaan Utama Siklus Sel 31

2.2Fase Resting atau G0 sebagai Keadaan Non-Proliferatif 33

2.3 Fase G1 pada Interfase: Pertumbuhan dan Keputusan Proliferasi 36

2.4 Fase S pada Interfase: Replikasi DNA dan Perlindungan Stabilitas Genom 38

2.5 Fase G2 pada Interfase: Evaluasi Akhir Sebelum Pembelahan 41

2.6 Fase Pembelahan Sel: Mitosis sebagai Pembagian Materi Genetik 43

2.7 Sitokinesis sebagai Pemisahan Sitoplasma dan Pembentukan Sel Anak 46

2.8 Transisi antara Resting, Interfase, dan Pembelahan Sel.....48
DAFTAR PUSTAKA..... 53
BAB 3 PEMBELAHAN SEL TAHAP LANJUT 54
3.1Pendahuluan: Pembelahan Sel Tahap Lanjut sebagai Proses Penjaga Stabilitas Genom 54
3.2 Profase: Kondensasi Kromosom dan Awal Pembentukan Spindle...56
3.3 Prometafase: Disintegrasi Membran Inti dan Penangkapan Kromosom oleh Spindle 59
3.4 Metafase: Biorientasi Kromosom dan Pembentukan Metaphase Plate.....61
3.5 Transisi Metafase–Anafase: Aktivasi APC/C dan Pemisahan Kromatid Saudara 64
3.6 Anafase: Segregasi Kromatid Saudara ke Kutub Berlawanan 66
3.7 Telofase: Pembentukan Kembali Inti dan Dekondensasi Kromosom 69
3.8 Sitokinesis Lanjut: Cincin Kontraktil, *Cleavage Furrow,* dan *Midbody*.....71
3.9 Abskisi: Pemutusan Akhir Jembatan Sitoplasma.....74
3.10 Kesalahan Pembelahan Tahap Lanjut dan Konsekuensi Seluler 76
3.11 Relevansi Pembelahan Tahap Lanjut dalam Kanker dan Terapi Antimitotik 79
DAFTAR PUSTAKA..... 84
BAB 4 DEFINISI *CHECKPOINT* PADA SIKLUS SEL 86
4.1 Pendahuluan: Checkpoint sebagai Sistem Pengawasan Siklus Sel.....86
4.2 Definisi Operasional *Checkpoint* pada Siklus Sel 89
4.3 *Checkpoint* sebagai Mekanisme Penjaga Stabilitas Genom.....90
4.4 *Checkpoint* G1/S: Definisi dan Fungsi Dasar.....93
4.5 *Checkpoint* Intra-S dan Stres Replikasi 96
4.6 *Checkpoint* G2/M: Definisi dan Fungsi Dasar 99
4.7 Spindle *Assembly Checkpoint* sebagai *Checkpoint* Mitotik.....102
4.8 *Checkpoint* sebagai Sistem *Sensor–Transduser–Efektor*.....105
4.9 Checkpoint dan Nasib Sel setelah Kerusakan 107
DAFTAR PUSTAKA.....113

BAB 5 TITIK *CHECKPOINT* PADA PEMBELAHAN SEL.....114

5.1 Pendahuluan: Titik Checkpoint sebagai Pengendali Transisi Pembelahan Sel.....114

5.2 *Checkpoint* G1/S sebagai Titik Seleksi Sebelum Replikasi DNA.....117

5.3 Checkpoint Intra-S sebagai Pengawas Stres Replikasi.....119

5.4 Checkpoint G2/M sebagai Titik Pengawasan Sebelum Mitosis.....122

5.5 *Spindle Assembly Checkpoint* sebagai Titik Pengawasan Metafase–Anafase.....125

5.6 Kinetokor, Tegangan Spindle, dan Koreksi Kesalahan Perlekatan.....127

5.7 Titik Checkpoint Pascamitosis dan Respons terhadap Kesalahan Segregasi.....130

5.8 Integrasi Titik Checkpoint dalam Pembelahan Sel Normal dan Sel Kanker.....133

DAFTAR PUSTAKA.....138

BAB 6 ABNORMALITAS SIKLUS SEL DALAM PEMBENTUKAN SEL TUMOR.....140

6.1 Pendahuluan: Abnormalitas Siklus Sel sebagai Dasar Tumorigenesis.....140

6.2 Deregulasi Cyclin, CDK, dan Jalur RB–E2F.....143

6.3 Hilangnya Fungsi Tumor Suppressor p53 dan Gangguan *Cell-Cycle Arrest*.....146

6.4 Aktivasi Onkogen dan Stres Replikasi.....148

6.5 Kerusakan *Checkpoint* dan Akumulasi Instabilitas Genom.....151

6.6 Aneuploidy dan Chromosomal Instability dalam Pembentukan Tumor.....154

6.7 Senescence, Apoptosis, dan Kegagalan Eliminasi Sel Abnormal.....157

6.8 Quiescence, Dormansi Tumor, dan Resistensi Terapi.....160

6.9 Abnormalitas Siklus Sel dan Plastisitas Tumor.....162

6.10 Implikasi Terapeutik Abnormalitas Siklus Sel pada Tumor.....165

DAFTAR PUSTAKA.....171

BAB 7 PERAN FASE SIKLUS SEL PADA *STEM CELL*.....173

7.1 Pendahuluan: Hubungan Siklus Sel, Stemness, dan Nasib Sel.....173

7.2 Fase G0 dan Quiescence sebagai Mekanisme Pemeliharaan Stem Cell 176
7.3 Fase G1 sebagai Jendela Keputusan antara Self-Renewal dan Diferensiasi 179
7.4 Fase S, Replikasi DNA, dan Perlindungan Genom Stem Cell 182
7.5 Fase G2/M, Pembelahan, dan Pilihan Simetris-Asimetris pada Stem Cell 185
7.6 Hematopoietic Stem Cell: Quiescence, Dormancy, dan Regenerasi Darah 188
7.7 Neural Stem Cell: Quiescence, Reaktivasi, dan Neurogenesis 191
7.8 Pluripotent Stem Cell dan iPSC: Siklus Sel Cepat, Reprogramming, dan Aplikasi Regeneratif 193
7.9 Mesenchymal Stem Cell: Ekspansi Ex Vivo, Stemness, dan Risiko Senescence 196
7.10 Penuaan Stem Cell dan Gangguan Siklus Sel 199
7.11 *Cancer Stem Cell:* Quiescence, Terapi, dan Kekambuhan Tumor 201
7.12 Implikasi Klinis: Regenerasi, Terapi Sel, dan Keamanan Translasi 203
DAFTAR PUSTAKA 208
BAB 8 TARGET FASE SIKLUS SEL PADA TERAPI KANKER 210
8.1 Pendahuluan: Terapi Kanker Berbasis Siklus Sel 210
8.2 Target Fase G1: Inhibitor CDK4/6 dan Kontrol Jalur RB–E2F 212
8.3 Target CDK2 dan Strategi Mengatasi Resistensi CDK4/6 215
8.4 Target Fase S: ATR, CHK1, dan Stres Replikasi 217
8.5 Target G2/M: WEE1, CHK1, dan Abrogasi *Checkpoint* 219
8.6 Target Mitosis: Spindle Assembly Checkpoint, MPS1/ TTK, Aurora Kinase, dan Mikrotubulus 221
8.7 Target DNA Damage Response dan Kombinasi dengan Siklus Sel 224
8.8 Biomarker untuk Pemilihan Terapi Berbasis Siklus Sel 226
8.9 Resistensi Terapi dan Strategi Kombinasi 228
8.10 Tantangan Toksisitas, Selektivitas, dan Pengembangan Klinis 230
8.11 Arah Masa Depan: Terapi Presisi Berbasis Dinamika Siklus Sel 233

DAFTAR PUSTAKA **237**

BAB 9 INTEGRASI KONSEP SIKLUS SEL, TEKNOLOGI MODERN, DAN ARAH MASA DEPAN PENELITIAN **239**

9.1 Pendahuluan: Siklus Sel sebagai Kerangka Integratif Biologi Modern 239

9.2 Heterogenitas Siklus Sel pada Tingkat Sel Tunggal 241

9.3 Spatial Transcriptomics dan Konteks Mikroenvironment Siklus Sel 244

9.4 Organoid dan Model Eksperimental untuk Studi Siklus Sel 246

9.5 Artificial Intelligence, Systems Biology, dan Prediksi Dinamika Siklus Sel 248

9.6 Biomarker Siklus Sel untuk Terapi Presisi 250

9.7 Integrasi Siklus Sel dengan Imunologi Tumor 252

9.8 Tantangan Etik, Translasi, dan Reproduksibilitas Penelitian Siklus Sel 254

9.9 Arah Masa Depan: Dari Fase Siklus Sel ke Terapi Dinamis Berbasis Waktu 256

DAFTAR PUSTAKA **260**

BAB 10 SINTESIS AKHIR, IMPLIKASI ILMIAH, DAN PROSPEK PENGEMBANGAN KAJIAN SIKLUS SEL **262**

10.1 Pendahuluan: Siklus Sel sebagai Fondasi Biologi Sel, Patologi, dan Terapi 262

10.2 Sintesis Fase Siklus Sel: Dari G0 hingga Pembelahan Sel 264

10.3Checkpoint sebagai Prinsip Pengendali Kualitas Seluler 267

10.4 Siklus Sel, Tumorigenesis, dan Instabilitas Genom 269

10.5 Siklus Sel pada Stem Cell dan Regenerasi Jaringan 272

10.6 Teknologi Modern dalam Kajian Siklus Sel 274

10.7 Implikasi Klinis: Biomarker dan Terapi Presisi 277

10.8 Tantangan Penelitian dan Translasi Siklus Sel 279

10.9 Prospek Masa Depan: Terapi Dinamis Berbasis Waktu dan Fase 281

DAFTAR PUSTAKA **286**

BIODATA PENULIS **287**

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1 Konsep Umum Siklus Sel Sebagai Sistem Pertumbuhan, Replikasi, dan Pembelahan Sel 3
Gambar 1. 2 Fase Siklus Sel Eukariotik: G1, S, G2, dan M 5
Gambar 1. 3 Siklus Sel Prokariotik Pada Bakteri Model 7
Gambar 1. 4 Perbandingan Siklus Sel Eukariotik dan Prokariotik 10
Gambar 1. 5 Fase G1 Sebagai Fase Pertumbuhan dan Keputusan Sel 12
Gambar 1. 6 Fase S dan Kontrol Replikasi DNA 14
Gambar 1. 7 Fase G2 Sebagai Titik Pemeriksaan Sebelum Mitosis 16
Gambar 1. 8 Tahapan Mitosis dan Sitokinesis Pada Sel Eukariotik 18
Gambar 1. 9 Koordinasi Replikasi Kromosom dan Pembentukan Septum Pada Bakteri 20
Gambar 1. 10 Perbandingan Pola Pembelahan Bakteri Batang dan Bakteri Kokus 22
Gambar 1. 11 Jaringan Regulasi Molekuler Siklus Sel Eukariotik dan Prokariotik 24
Gambar 1. 12 Signifikansi Medis Siklus Sel: Kanker dan Target Antibakteri 26
Gambar 1. 13 Ringkasan Integratif Siklus Sel Eukariotik dan Prokariotik 28
Gambar 2. 1 Peta Umum Fase Resting, Interfase, dan Pembelahan Sel 32
Gambar 2. 2 Fase G0 Sebagai Keadaan Resting dan Quiescence Reversibel 34
Gambar 2. 3 Jalur Keluar-Masuk G0 dan G1 35
Gambar 2. 4 Fase G1 Sebagai Pusat Pertumbuhan dan Pengambilan Keputusan Sel 36
Gambar 2. 5 Keputusan Sel Pada Fase G1 38
Gambar 2. 6 Fase S dan Mekanisme Replikasi DNA 39
Gambar 2. 7 Stres Replikasi Pada Fase S 40
Gambar 2. 8 Fase G2 Sebagai Tahap Evaluasi Sebelum Mitosis 42
Gambar 2. 9 Jalur Keputusan Pada Fase G2/M 43
Gambar 2. 10 Tahapan Mitosis Pada Sel Eukariotik 44
Gambar 2. 11 Sitokinesis Pada Sel Hewan 46
Gambar 2. 12 Hubungan Mitosis dan Sitokinesis 48
Gambar 2. 13 Risiko Biologis Pada Setiap Transisi Siklus Sel 50
Gambar 2. 14 Ringkasan Fase Resting, Interfase, dan Pembelahan Sel 52
Gambar 3. 1 Pembelahan Sel Tahap Lanjut Sebagai Rangkaian Mitosis, Sitokinesis, dan Abskisi 55
Gambar 3. 2 Profase dan Kondensasi Kromosom Mitotik 57
Gambar 3. 3 Regulasi Profase oleh CDK1–cyclin B dan Reorganisasi Kromosom 58

Gambar 3. 4 Prometafase dan Penangkapan Kromosom oleh Mikrotubulus Spindle 60
Gambar 3. 5 Jenis Perlekatan Kinetokor–Mikrotubulus Pada Prometafase 61
Gambar 3. 6 Metafase dan Pembentukan Metaphase Plate 62
Gambar 3. 7 *Spindle Assembly Checkpoint Pada Metafase* 63
Gambar 3. 8 Aktivasi APC/C–Cdc20 Pada Transisi Metafase–Anafase. 65
Gambar 3. 9 Nasib Sel Akibat Pengaturan Transisi Metafase–Anafase..... 66
Gambar 3. 10 Anafase dan Pemisahan Kromatid Saudara 67
Gambar 3. 11 Kesalahan Anafase dan Konsekuensi Pascamitosis. 68
Gambar 3. 12 Telofase dan Pembentukan Kembali Membran Inti 70
Gambar 3. 13 Hubungan Telofase, Central Spindle, dan Awal Sitokinesis 71
Gambar 3. 14 Sitokinesis Lanjut dan Pembentukan *Cleavage Furrow* 72
Gambar 3. 15 Cincin Aktin–Miosin, Midbody, dan Koordinasi Sitokinesis 73
Gambar 3. 16 Abskisi dan Peran ESCRT-III pada Akhir Sitokinesis 75
Gambar 3. 17 Keputusan Abskisi Normal dan Abskisi Tertunda..... 76
Gambar 3. 18 Spektrum Kesalahan Pembelahan Tahap Lanjut 77
Gambar 3. 19 Konsekuensi Kesalahan Pembelahan Terhadap Nasib Sel 78
Gambar 3. 20 Target Terapi Pada Pembelahan Sel Tahap Lanjut 80
Gambar 3. 21 Strategi Terapi Antimitotik Berbasis Kerentanan Mitosis Kanker. 81
Gambar 3. 22 Ringkasan Integratif Pembelahan Sel Tahap Lanjut..... 82
Gambar 4. 1 Konsep Umum *Checkpoint* Pada Siklus Sel..... 87
Gambar 4. 2 Alur Keputusan Checkpoint: Lanjut, Berhenti, Perbaikan, atau Eliminasi Sel 88
Gambar 4. 3 Perbedaan Checkpoint DNA *Damage* dan Checkpoint Mitotik 90
Gambar 4. 4 *Checkpoint* Sebagai Penjaga Stabilitas Genom..... 91
Gambar 4. 5 Hubungan *Checkpoint* dengan Stabilitas Genom pada fase S, G2/M, dan M 93
Gambar 4. 6 *Checkpoint* G1/S Sebagai Pintu Masuk Fase Replikasi DNA..... 94
Gambar 4. 7 Keputusan *Checkpoint* G1/S pada Kondisi DNA Normal dan DNA Rusak 96
Gambar 4. 8 *Checkpoint* intra-S pada Kondisi Stres Replikasi 97
Gambar 4. 9 Jalur ATR–CHK1 pada Checkpoint Intra-S 98
Gambar 4. 10 *Checkpoint* G2/M Sebagai Penghalang Mitosis Prematur..100
Gambar 4. 11 *Checkpoint* G2/M dan Peluang *Synthetic Lethality* Pada Kanker.....101
Gambar 4. 12 *Spindle Assembly Checkpoint* Pada Metafase 103

Gambar 4. 13 Perbedaan *Checkpoint* Kerusakan DNA dan *Spindle Assembly Checkpoint* 104
Gambar 4. 14 Model Sensor–Transduser–Efektor Pada Checkpoint Siklus Sel 106
Gambar 4. 15 Sensitivitas dan *Robustitas Sinyal Checkpoint* 107
Gambar 4. 16 Checkpoint dan Keputusan Nasib Sel Setelah DNA *Damage* 108
Gambar 4. 17 Nasib Sel Normal dan Sel Kanker Setelah Aktivasi Checkpoint 110
Gambar 4. 18 Ringkasan Definisi dan Jenis Checkpoint Siklus Sel 111
Gambar 5. 1 Titik Checkpoint Utama Pada Siklus dan Pembelahan Sel 115
Gambar 5. 2 Alur Keputusan Checkpoint Pada Pembelahan Sel 116
Gambar 5. 3 Checkpoint G1/S dan Pengendalian Masuk Fase S 117
Gambar 5. 4 Jalur Keputusan Checkpoint G1/S 119
Gambar 5. 5 Checkpoint Intra-S dan Respons Terhadap *Replication Stress* 120
Gambar 5. 6 Jalur ATR–CHK1 pada Checkpoint Intra-S 121
Gambar 5. 7 Checkpoint G2/M dan Pencegahan Mitosis Prematur 123
Gambar 5. 8 Checkpoint G2/M dan Abrogasi Checkpoint Pada Terapi Kanker 124
Gambar 5. 9 *Spindle Assembly Checkpoint* Pada Transisi Metafase–Anafase 126
Gambar 5. 10 Mekanisme SAC, APC/C, dan Pemisahan Kromatid Saudara 127
Gambar 5. 11 Kinetokor, Mikrotubulus Spindle, Dan Tegangan Bipolar 128
Gambar 5. 12 Jenis Kesalahan Perlekatan Kinetokor– Mikrotubulus 130
Gambar 5. 13 Checkpoint Pascamitosis Setelah Kesalahan Segregasi Kromosom 131
Gambar 5. 14 Nasib Sel Setelah Kesalahan Mitosis 132
Gambar 5. 15 Integrasi Checkpoint G1/S, intra-S, G2/M, dan SAC 134
Gambar 5. 16 Titik Checkpoint Sebagai Target Terapi Kanker 135
Gambar 5. 17 Ringkasan Titik Checkpoint Pada Pembelahan Sel 137
Gambar 6. 1 Abnormalitas Siklus Sel Sebagai Dasar Pembentukan Tumor 141
Gambar 6. 2 Jalur Umum Abnormalitas Siklus Sel Menuju Tumorigenesis 142
Gambar 6. 3 Deregulasi Jalur Cyclin D–CDK4/6–RB–E2F pada Kanker .. 144
Gambar 6. 4 Perbandingan Jalur RB–E2F Normal dan Jalur yang Terderegulasi Pada Tumor 145
Gambar 6. 5 Peran p53 dalam *Cell-Cycle Arrest, Senescence,* dan Apoptosis 146

Gambar 6. 6 Konsekuensi Hilangnya Fungsi p53 pada Siklus Sel Tumor 148
Gambar 6. 7 Aktivasi Onkogen dan Stres Replikasi pada Fase S..... 149
Gambar 6. 8 *Oncogene-Induced Replication Stress* dan Ketergantungan ATR–CHK1..... 150
Gambar 6. 9 Kegagalan *Checkpoint* dan Akumulasi Instabilitas Genom 152
Gambar 6. 10 Keseimbangan Instabilitas Genom dan Viabilitas Sel Tumor. 153
Gambar 6. 11 Aneuploidy dan Chromosomal Instability Pada Sel Tumor 155
Gambar 6. 12 Dampak Aneuploidy Terhadap Fisiologi dan Evolusi Tumor 156
Gambar 6. 13 Senescence dan Apoptosis Sebagai Penghalang Tumorigenesis 158
Gambar 6. 14 Nasib Sel Abnormal: Perbaikan, Senescence, Apoptosis, atau Transformasi 159
Gambar 6. 15 *Quiescent Cancer Cells* dan Dormansi Tumor 161
Gambar 6. 16 Hubungan Proliferasi, Quiescence, Terapi, dan Kekambuhan Tumor 162
Gambar 6. 17 Abnormalitas Siklus Sel dan Plastisitas Tumor 163
Gambar 6. 18 Heterogenitas Keadaan Siklus Sel Dalam Massa Tumor ... 165
Gambar 6. 19 Target Terapeutik Abnormalitas Siklus Sel Pada Tumor 166
Gambar 6. 20 Strategi Terapi Berdasarkan Abnormalitas Siklus Sel Tumo. 168
Gambar 6. 21 Ringkasan Abnormalitas Siklus Sel dalam Pembentukan Sel Tumor. 169
Gambar 6. 22 Hubungan Siklus Sel dan Keputusan Nasib Stem Cell..... 174
Gambar 7. 1 Spektrum Keadaan Siklus Sel Pada Berbagai Jenis Stem Cell 175
Gambar 7. 2 Quiescence G0 Sebagai Strategi Pemeliharaan Stem Cell Dewasa 177
Gambar 7. 3 Perbedaan Quiescent, Dormant, Active, dan Cycling Stem Cell 178
Gambar 7. 4 Fase G1 Sebagai Jendela Keputusan Nasib Stem Cell 180
Gambar 7. 5 Jalur Keputusan G0–G1 pada Stem Cell Dewasa 181
Gambar 7. 6 Fase S dan Perlindungan Genom Pada Stem Cell..... 183
Gambar 7. 7 Risiko fase S pada Stem Cell 184
Gambar 7. 8 Pembelahan Simetris dan Asimetris Pada Stem Cell 186
Gambar 7. 9 Hubungan Fase G2/M dengan Self-Renewal dan Diferensiasi..... 187
Gambar 7. 10 Quiescence dan Dormancy Pada Hematopoietic Stem Cell 189

Gambar 7. 11 Aktivasi HSC dari Dormancy Menuju Regenerasi Darah ..190
Gambar 7. 12 Quiescence dan Reaktivasi Neural Stem Cell 192
Gambar 7. 13 Perbandingan Quiescence Neural Stem CellNormal Dan Glioma Stem Cell 193
Gambar 7. 14 Siklus Sel Pluripotent Stem Cell dan Hubungan Dengan Pluripotensi 194
Gambar 7. 15 Reprogramming Somatik Menuju iPSC dan Perubahan Siklus Sel 196
Gambar 7. 16 Regulasi Siklus Sel dan Stemness Pada Mesenchymal Stem Cell 197
Gambar 7. 17 Ekspansi MSC, Senescence, dan Kualitas Terapeutik 198
Gambar 7. 18 Penuaan Stem Cell dan Disfungsi Fase Siklus Sel 200
Gambar 7. 19 Jalur Penuaan Stem Cell Akibat Gangguan Siklus Sel 201
Gambar 7. 20 Cancer Stem Cell Quiescent dan Resistens Terapi 202
Gambar 7. 21 Strategi Menargetkan Cancer Stem Cell Berdasarkan Fase Siklus Sel 203
Gambar 7. 22 Implikasi Klinis Fase Siklus Sel Pada Stem Cell 204
Gambar 7. 23 Alur Kontrol Kualitas Terapi Stem Cell Berbasis Siklus Sel.....205
Gambar 7. 24 Ringkasan Peran Fase Siklus Sel Pada Stem Cell 206
Gambar 8. 1 Target Utama Fase Siklus Sel Pada Terapi Kanker 211
Gambar 8. 2 Kerangka Terapi Berbasis Fase Siklus Sel 212
Gambar 8. 3 Mekanisme CDK4/6 Inhibitor Pada Fase G1.....213
Gambar 8. 4 Respons dan Resistensi Terhadap CDK4/6 Inhibitor, ...214
Gambar 8. 5 CDK2 Sebagai Target Pada Resistensi CDK4/6 Inhibitor . ..215
Gambar 8. 6 Strategi Kombinasi Berbasis CDK2.....216
Gambar 8. 7 Target Fase S Melalui Jalur ATR–CHK1 218
Gambar 8. 8 Synthetic lethality pada Target ATR–CHK1 219
Gambar 8. 9 Target Checkpoint G2/M melalui WEE1 dan CHK1 220
Gambar 8. 10 Abrogasi Checkpoint G2/M pada Tumor p53-Deficient ...221
Gambar 8. 11 Target Terapi Pada Mitosis dan *Spindle Assembly Checkpoint* 222
Gambar 8. 12 Strategi Terapi Antimitotik Berbasis Kesalahan Segregasi Fatal 223
Gambar 8. 13 Target DNA Damage Response dalam Terapi Kanker.....224
Gambar 8. 14 Kombinasi DDR Inhibitor dan Target Siklus Sel 225
Gambar 8. 15 Biomarker Terapi Berbasis Siklus Sel 227
Gambar 8. 16 Pemilihan Terapi Berdasarkan Biomarker Siklus Sel.....228
Gambar 8. 17 Mekanisme Resistensi Terhadap Terapi Berbasis Siklus Sel 229
Gambar 8. 18 Strategi Kombinasi Terapi Berbasis Siklus Sel 230
Gambar 8. 19 Tantangan Klinis Terapi Berbasis Fase Siklus Sel 231
Gambar 8. 20 Pertimbangan Klinis Dalam Terapi Fase- Spesifik.....232
Gambar 8. 21 Masa Depan Terapi Presisi Berbasis Siklus Sel 234

Gambar 8. 22 Peta Ketergantungan Tumor Terhadap Target Siklus Sel 235
Gambar 8. 23 Ringkasan Target Fase Siklus Sel Pada Terapi Kanker 236
Gambar 9. 1 Siklus Sel Sebagai Pusat Integrasi Biologi Sel Modern. 240
Gambar 9. 2 Pergeseran Paradigma Penelitian Siklus Sel 241
Gambar 9. 3 Heterogenitas Siklus Sel Pada Populasi Tumo. 242
Gambar 9. 4 Kontinum Proliferasi, Quiescence, dan Senescence 243
Gambar 9. 5 Spatial Transcriptomics dalam Pemetaan Siklus Sel Tumor.....244
Gambar 9. 6 Hubungan Mikroenvironment Lokal dengan Status Siklus ..... Sel Tumor 245
Gambar 9. 7 Organoid Sebagai Model Studi Siklus Sel dan Terapi Kanker.....246
Gambar 9. 8 Alur Penggunaan Organoid untuk Terapi Berbasis Siklus Sel 247
Gambar 9. 9 AI dan Systems Biology dalam Prediksi Dinamika Siklus Sel.....249
Gambar 9. 10 Siklus Kerja AI untuk Penelitian Siklus Sel 250
Gambar 9. 11 Biomarker Siklus Sel untuk Terapi Presisi S. 251
Gambar 9. 12 Alur Biomarker Dinamis Untuk Terapi Siklus Sel 252
Gambar 9. 13 Hubungan Siklus Sel, DNA Damage, dan Imunologi Tumor.....253
Gambar 9. 14 Kombinasi Terapi Siklus Sel dan Imunoterapi 254
Gambar 9. 15 Tantangan Translasi Penelitian Siklus Sel Modern 255
Gambar 9. 16 Prinsip Translasi Bertanggung Jawab Dalam Riset Siklus Sel 256
Gambar 9. 17 Terapi Dinamis Berbasis Fase Siklus Sel 257
Gambar 9. 18 Model Terapi Adaptif Berdasarkan Perubahan Fase Siklus Sel Tumor 258
Gambar 9. 19 Ringkasan Integratif 259
Gambar 10. 1 Siklus Sel Sebagai Fondasi Integratif Biologi Sel dan Terapi Penyakit 263
Gambar 10. 2 Kerangka Sintesis Siklus Sel dari Biologi Dasar Ke Terapi Presisi 264
Gambar 10. 3 Sintesis fase G0, G1, S, G2, dan M.....265
Gambar 10. 4 Gangguan Fase Siklus Sel dan Konsekuensi Biologis 266
Gambar 10. 5 Checkpoint Sebagai Sistem Pengendali Kualitas Siklus Sel 267
Gambar 10. 6 Checkpoint Normal dan Checkpoint Sebagai Target Terapi Kanker.....269
Gambar 10. 7 Abnormalitas Siklus Sel dalam Pembentukan Tumor 270
Gambar 10. 8 Keseimbangan Instabilitas Genom dan Viabilitas Tumor 271
Gambar 10. 9 Siklus sel dalam Pengaturan Stem Cell dan Regenerasi ...272

Gambar 10. 10 *Quiescence Stem Cell Normal* dan Dormansi *Cancer Stem Cell* 274
Gambar 10. 11 Teknologi Modern untuk Mempelajari Siklus Sel 275
Gambar 10. 12 Integrasi Data Modern dalam Studi Siklus Sel 276
Gambar 10. 13 Biomarker Siklus Sel untuk Terapi Kanker Presisi 277
Gambar 10. 14 Alur Terapi Presisi Berbasis Biomarker Siklus Sel 278
Gambar 10. 15 Tantangan Translasi Penelitian Siklus Sel 279
Gambar 10. 16 Prinsip Translasi Bertanggung Jawab dalam Terapi Berbasis Siklus Sel 280
Gambar 10. 17 Terapi Dinamis Berbasis Fase Siklus Sel 282
Gambar 10. 18 Model Adaptif Terapi Berdasarkan Perubahan Fase Siklus Sel 283
Gambar 10. 19 Ringkasan Keseluruhan Konsep Siklus Sel 284
Gambar 10. 20 Prospek Masa Depan Kajian Siklus Sel..... 285

BAB 1

FASE SIKLUS SEL PADA SEL EUKARIOTIK DAN PROKARIOTIK

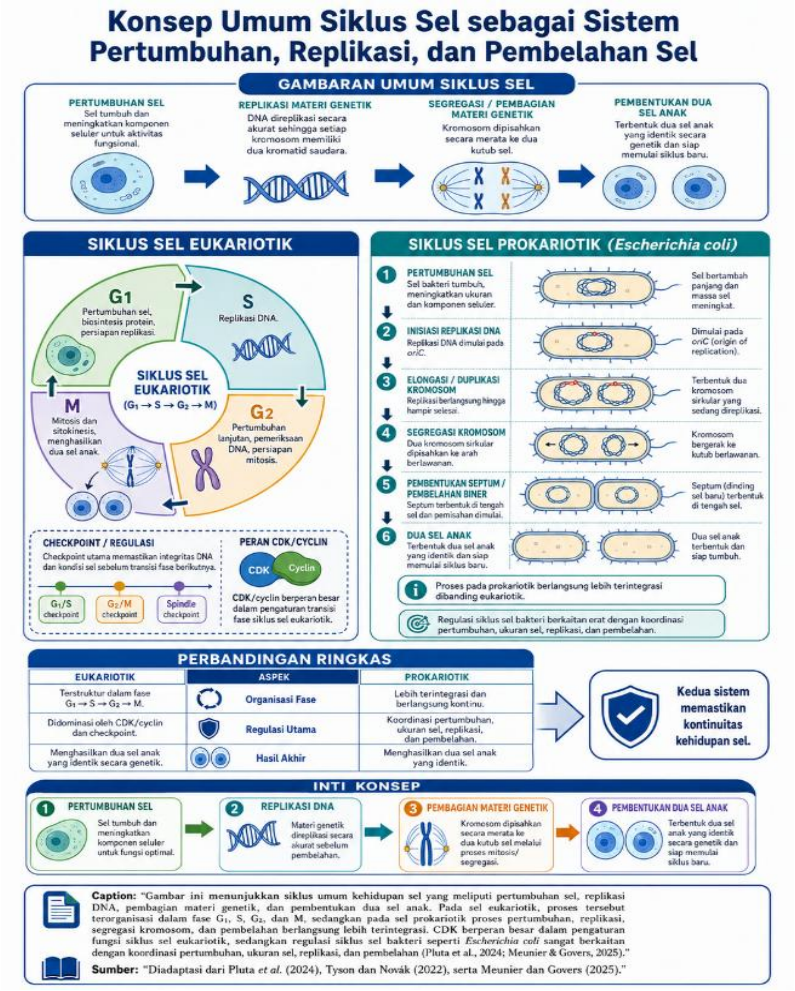
1.1 Siklus Sel sebagai Dasar Keberlangsungan Hidup Sel

Siklus sel merupakan rangkaian proses biologis yang memungkinkan sel bertumbuh, menggandakan materi genetik, membagi komponen seluler, dan menghasilkan sel anak yang mampu mempertahankan fungsi hidup (Pluta *et al*., 2024). Pada sel eukariotik, siklus sel umumnya terdiri atas fase G1, S, G2, dan M yang dikendalikan oleh jaringan regulator molekuler, terutama cyclin-dependent kinases atau CDK dan protein siklin (Pluta *et al*., 2024). Pada sel prokariotik, siklus sel lebih tepat dipahami sebagai koordinasi antara pertumbuhan sel, replikasi kromosom, segregasi kromosom, pembentukan septum, dan pembelahan sel (Meunier & Govers, 2025). Menurut Pluta *et al*. (2024), CDK berperan sebagai pengatur utama transisi antarfase pada sel eukariotik melalui fosforilasi protein target yang mengatur replikasi DNA, mitosis, dan fungsi transkripsional. Pellarin *et al*. (2025) menjelaskan bahwa regulasi CDK tidak hanya berkaitan dengan pembelahan sel, tetapi juga dengan stabilitas genom, respons stres, metabolisme, dan regulasi transkripsi. Oleh karena itu, siklus sel perlu dipahami sebagai sistem regulasi molekuler terpadu yang menjaga keseimbangan antara proliferasi, perbaikan kerusakan, dan pewarisan informasi genetik (Pluta *et al*., 2024; Pellarin *et al*., 2025).

Dalam biologi sel modern, siklus sel dipandang sebagai sistem pengambilan keputusan yang menentukan apakah sel akan melanjutkan proliferasi, berhenti sementara, memasuki fase non-proliferatif, berdiferensiasi, atau mengalami kematian sel (Tyson & Novák, 2022). Menurut Tyson dan Novák (2022), transisi siklus sel dikendalikan oleh jaringan molekuler yang memiliki sifat seperti “clock” dan “switch”, sehingga sel dapat mempertahankan keteraturan pembelahan sekaligus merespons kondisi internal dan

eksternal. Matthews *et al*. (2022) menegaskan bahwa mekanisme checkpoint dalam siklus sel penting untuk mencegah sel melanjutkan pembelahan ketika terdapat kerusakan DNA atau kesalahan segregasi kromosom. Jika mekanisme checkpoint gagal, sel dapat mewariskan mutasi, aneuploidi, atau ketidakstabilan genom kepada sel anak (Matthews *et al*., 2022). Kondisi tersebut menjadi salah satu dasar penting dalam pemahaman kanker sebagai penyakit yang berkaitan erat dengan gangguan kontrol proliferasi sel (Matthews *et al*., 2022).

Pada organisme prokariotik, siklus sel tidak memiliki fase G1, S, G2, dan M yang terpisah jelas seperti pada eukariota, tetapi tetap menjalankan fungsi biologis yang sama, yaitu menggandakan DNA dan membaginya ke dua sel anak (Meunier & Govers, 2025). Menurut Meunier dan Govers (2025), *Escherichia coli* menjadi salah satu model utama untuk memahami regulasi siklus sel bakteri karena organisme ini menunjukkan hubungan kuantitatif antara pertumbuhan sel, ukuran sel, inisiasi replikasi, dan pembelahan. Pinho dan Foster (2024) menunjukkan bahwa pada *Staphylococcus aureus*, pertumbuhan dan pembelahan sel sangat dipengaruhi oleh koordinasi spasial dan temporal antara envelope sel, sintesis dinding sel, dan pembentukan septum. Dengan demikian, perbandingan eukariota dan prokariota memperlihatkan bahwa semua sel menghadapi masalah biologis yang sama, yaitu menggandakan serta mendistribusikan informasi genetik, tetapi masing-masing kelompok sel menyelesaikannya melalui strategi organisasi yang berbeda (Meunier & Govers, 2025; Pinho & Foster, 2024).



Gambar 1. 1 Konsep Umum Siklus Sel Sebagai Sistem Pertumbuhan, Replikasi, dan Pembelahan Sel

Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024), Tyson dan Novák (2022), serta Meunier dan Govers (2025).

Gambar ini menunjukkan siklus umum kehidupan sel yang meliputi pertumbuhan sel, replikasi DNA, pembagian materi genetik, dan pembentukan dua sel anak. Pada sel eukariotik, proses tersebut terorganisasi dalam fase G1, S, G2, dan M, sedangkan pada sel prokariotik proses pertumbuhan, replikasi, segregasi kromosom, dan pembelahan berlangsung lebih terintegrasi. CDK berperan besar

dalam pengaturan fungsi siklus sel eukariotik, sedangkan regulasi siklus sel bakteri seperti *Escherichia coli* sangat berkaitan dengan koordinasi pertumbuhan, ukuran sel, replikasi, dan pembelahan (Pluta *et al*., 2024; Meunier & Govers, 2025).

1.2 Definisi Siklus Sel pada Sel Eukariotik

Siklus sel eukariotik adalah rangkaian peristiwa teratur yang dimulai setelah sel anak terbentuk dan berakhir ketika sel tersebut kembali membelah menjadi dua sel anak baru (Pluta *et al*., 2024). Secara umum, siklus sel eukariotik dibagi menjadi interfase dan fase mitotik (Pluta *et al*., 2024). Interfase mencakup fase G1, S, dan G2, sedangkan fase mitotik mencakup mitosis dan sitokinesis (Pluta *et al*., 2024). Menurut Pluta *et al*. (2024), pembagian fase tersebut penting karena setiap fase memiliki kebutuhan molekuler yang berbeda dan dikendalikan oleh kombinasi aktivitas CDK-siklin yang spesifik. Pada tingkat molekuler, transisi antarfase tidak berlangsung secara acak, tetapi dikendalikan oleh aktivasi dan inaktivasi protein regulator yang memastikan urutan proses berlangsung benar (Pluta *et al*., 2024; Tyson & Novák, 2022).

Fase G1 merupakan fase pertumbuhan awal setelah pembelahan, ketika sel meningkatkan ukuran, mensintesis protein, menyesuaikan metabolisme, dan mengevaluasi sinyal lingkungan (Pluta *et al*., 2024). Menurut Pellarin *et al*. (2025), fase G1 sangat dipengaruhi oleh aktivitas CDK4/6 dan CDK2 yang berhubungan dengan regulasi protein retinoblastoma serta faktor transkripsi E2F. Setelah melewati transisi G1/S, sel memasuki fase S untuk menggandakan DNA secara akurat (Pluta *et al*., 2024). Pluta *et al*. (2024) menjelaskan bahwa CDK berperan dalam memastikan replikasi DNA dimulai pada waktu yang tepat dan tidak terjadi berulang dalam satu siklus. Jika kontrol ini terganggu, sel dapat mengalami stres replikasi, kerusakan DNA, dan ketidakstabilan kromosom (Matthews *et al*., 2022).

Fase G2 merupakan fase persiapan akhir sebelum mitosis, ketika sel memastikan bahwa DNA telah direplikasi secara lengkap dan kerusakan DNA telah diperbaiki (Pluta *et al*., 2024). Pada fase ini, aktivitas CDK1–cyclin B meningkat secara bertahap dan akhirnya mendorong sel memasuki mitosis (Pluta *et al*., 2024). Menurut Tyson dan Novák (2022), transisi siklus sel dapat dipahami sebagai

perubahan keadaan yang dikendalikan oleh jaringan regulasi dengan mekanisme umpan balik. Pada fase M, kromosom yang telah direplikasi dikondensasi, dilekatkan pada spindle, dipisahkan, dan didistribusikan ke dua inti anak (Matthews *et al*., 2022). Sitokinesis kemudian memisahkan sitoplasma sehingga terbentuk dua sel anak yang secara genetik diharapkan identik (Matthews *et al*., 2022; Pluta *et al*., 2024).



Gambar 1. 2 Fase Siklus Sel Eukariotik: G1, S, G2, dan M

Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024) dan Pellarin *et al*. (2025).

Gambar ini memperlihatkan urutan fase G1 sebagai fase pertumbuhan dan pengambilan keputusan, fase S sebagai fase replikasi DNA, fase G2 sebagai fase persiapan mitosis, dan fase M sebagai tahap mitosis serta sitokinesis. Aktivasi CDK-siklin ditampilkan sebagai pengatur utama transisi antarfase, karena CDK diketahui mengendalikan banyak aspek fungsi sel eukariotik, termasuk progresi siklus sel dan regulasi transkripsi (Pluta *et al*., 2024; Pellarin *et al*., 2025).

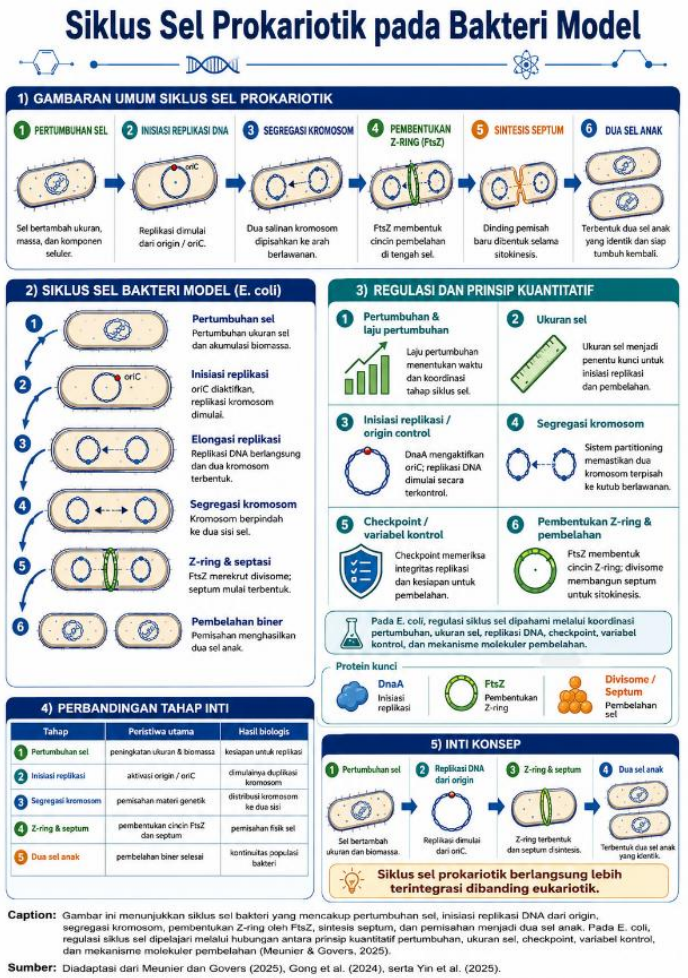
1.3 Definisi Siklus Sel pada Sel Prokariotik

Siklus sel prokariotik berbeda dari siklus sel eukariotik karena tidak memiliki inti bermembran dan tidak membagi prosesnya ke dalam fase G1, S, G2, dan M yang jelas (Meunier & Govers, 2025). Pada bakteri, siklus sel mencakup pertumbuhan sel, inisiasi replikasi DNA, segregasi kromosom, pembentukan septum, dan pemisahan menjadi dua sel anak (Meunier & Govers, 2025). Menurut Meunier dan Govers (2025), regulasi siklus sel *E. coli* sangat efisien, tetapi masih menyimpan banyak pertanyaan mengenai bagaimana bakteri menghubungkan prinsip kuantitatif pertumbuhan dengan mekanisme molekuler. Pada kondisi pertumbuhan cepat, replikasi DNA pada bakteri dapat dimulai sebelum siklus pembelahan sebelumnya selesai, sehingga replikasi dan pembelahan dapat saling tumpang tindih (Meunier & Govers, 2025). Hal ini menunjukkan bahwa siklus sel bakteri lebih fleksibel secara temporal dibandingkan siklus sel eukariotik (Meunier & Govers, 2025).

Pembelahan bakteri sangat bergantung pada pembentukan struktur Z-ring yang disusun oleh protein FtsZ (Gong *et al*., 2024; Yin *et al*., 2025). Menurut Yin *et al*. (2025), pembelahan bakteri bergantung pada keseimbangan antara perakitan dan pembongkaran FtsZ karena dinamika tersebut diperlukan untuk membentuk Z-ring yang stabil tetapi tetap dapat diremodeling. Gong *et al*. (2024) menjelaskan bahwa divisome merupakan kompleks protein besar yang memediasi pembelahan bakteri, dan Z-ring menjadi pusat organisasi kompleks tersebut. Gulsoy *et al*. (2025) menunjukkan bahwa pada *Bacillus subtilis*, FtsZ dan SepF dapat membentuk Z-ring aktif dalam sistem divisome minimal. Dengan demikian, pembelahan prokariotik bukan proses sederhana, melainkan proses yang melibatkan sistem protein dinamis untuk mengoordinasikan lokasi pembelahan dan sintesis dinding sel baru (Gong *et al*., 2024; Gulsoy *et al*., 2025; Yin *et al*., 2025).

Variasi siklus sel prokariotik juga tampak pada perbedaan antara bakteri berbentuk batang dan bakteri berbentuk kokus (Barbuti *et al*., 2023; Pinho & Foster, 2024). Barbuti *et al*. (2023) menjelaskan bahwa *Staphylococcus aureus* memiliki pola siklus sel yang khas karena bentuk sferisnya memengaruhi pemilihan bidang pembelahan dan pembentukan septum. Pinho dan Foster (2024) menekankan bahwa pertumbuhan dan pembelahan *S. aureus* tidak dapat sepenuhnya

dijelaskan menggunakan model bakteri batang seperti *E. coli*. Izquierdo-Martinez *et al*. (2025) menunjukkan bahwa pada *S. aureus*, replikasi kromosom dan pembelahan sel tidak selalu tersinkronisasi secara sederhana. Temuan ini memperlihatkan bahwa siklus sel bakteri harus dipahami sebagai sistem yang bervariasi antarspesies, bukan sebagai satu pola tunggal yang berlaku universal (Barbuti *et al*., 2023; Izquierdo-Martinez *et al*., 2025).



Caption: Gambar ini menunjukkan siklus sel bakteri yang mencakup pertumbuhan sel, inisiasi replikasi DNA dari origin, segregasi kromosom, pembentukan Z-ring oleh FtsZ, sintesis septum, dan pemisahan menjadi dua sel anak. Pada E. coli, regulasi siklus sel dipelajari melalui hubungan antara prinsip kuantitatif pertumbuhan, ukuran sel, checkpoint, variabel kontrol, dan mekanisme molekuler pembelahan (Meunier & Govers, 2025).

Sumber: Diadaptasi dari Meunier dan Govers (2025), Gong et al. (2024), serta Yin et al. (2025).

Gambar 1. 3 Siklus Sel Prokariotik Pada Bakteri Model

Sumber: Diadaptasi dari Meunier dan Govers (2025), Gong *et al*. (2024), serta Yin *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan siklus sel bakteri yang mencakup pertumbuhan sel, inisiasi replikasi DNA dari origin, segregasi kromosom, pembentukan Z-ring oleh FtsZ, sintesis septum, dan pemisahan menjadi dua sel anak. Pada *E. coli*, regulasi siklus sel dipelajari melalui hubungan antara prinsip kuantitatif pertumbuhan, ukuran sel, checkpoint, variabel kontrol, dan mekanisme molekuler pembelahan (Meunier & Govers, 2025).

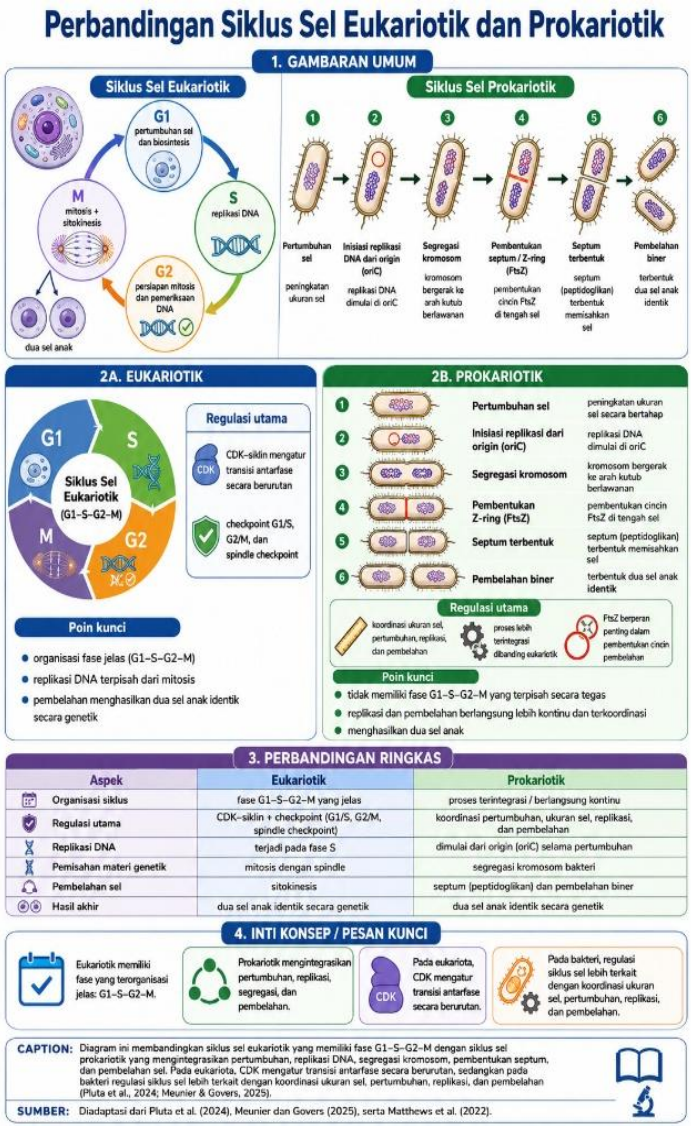
1.4 Perbandingan Umum Siklus Sel Eukariotik dan Prokariotik

Perbedaan mendasar antara siklus sel eukariotik dan prokariotik terletak pada organisasi genom, keberadaan inti, mekanisme replikasi, dan cara pembelahan (Pluta *et al*., 2024; Meunier & Govers, 2025). Sel eukariotik memiliki kromosom linear yang berada di dalam inti, sehingga replikasi DNA dan segregasi kromosom dipisahkan dalam fase yang jelas (Pluta *et al*., 2024). Sel prokariotik umumnya tidak memiliki inti bermembran dan mengoordinasikan replikasi kromosom dengan pertumbuhan serta pembentukan septum (Meunier & Govers, 2025). Menurut Pluta *et al*. (2024), siklus sel eukariotik dikendalikan oleh urutan aktivasi CDK yang mengatur transisi dari G1 ke S, dari G2 ke M, dan keluar dari mitosis. Sebaliknya, menurut Meunier dan Govers (2025), bakteri mengatur siklus sel melalui koordinasi antara ukuran sel, pertumbuhan, inisiasi replikasi, dan pembentukan septum.

Pada eukariota, pembelahan kromosom memerlukan mitosis yang kompleks karena kromosom harus dikondensasi, dilekatkan pada spindle, disejajarkan pada bidang metafase, dan dipisahkan secara akurat (Matthews *et al*., 2022). Matthews *et al*. (2022) menjelaskan bahwa kesalahan dalam proses pembelahan kromosom dapat menghasilkan aneuploidi dan instabilitas genom yang sering ditemukan pada kanker. Pada prokariota, pemisahan kromosom tidak melibatkan spindle mitosis, tetapi tetap memerlukan sistem organisasi dan segregasi kromosom yang efektif (Meunier & Govers, 2025). Izquierdo-Martinez *et al*. (2025) menunjukkan bahwa dinamika kromosom pada *S. aureus* memperlihatkan pola organisasi yang lebih kompleks daripada model sederhana pembelahan bakteri. Oleh karena itu, eukariota dan prokariota berbeda dalam struktur dan mekanisme, tetapi sama-sama memerlukan sistem kontrol agar

informasi genetik diwariskan secara tepat (Matthews *et al*., 2022; Meunier & Govers, 2025).

Perbedaan lain tampak pada hubungan antara siklus sel dan lingkungan (Tyson & Novák, 2022; Meunier & Govers, 2025). Sel eukariotik pada organisme multiseluler menerima pengaruh dari faktor pertumbuhan, interaksi antarsel, matriks ekstraseluler, status jaringan, dan sinyal hormonal (Pluta *et al*., 2024). Sel prokariotik sebagai organisme uniseluler sangat responsif terhadap nutrisi, kepadatan populasi, suhu, stres osmotik, antibiotik, dan kondisi lingkungan lain (Meunier & Govers, 2025). Menurut Tyson dan Novák (2022), regulasi siklus sel dapat dipahami sebagai integrasi antara sistem pengatur waktu dan sistem keputusan yang merespons kondisi internal maupun eksternal. Dengan demikian, baik eukariota maupun prokariota memiliki sistem regulasi yang menghubungkan status fisiologis dengan kesiapan membelah (Tyson & Novák, 2022; Meunier & Govers, 2025).



Gambar 1. 4 Perbandingan Siklus Sel Eukariotik dan Prokariotik

Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024), Meunier dan Govers (2025), serta Matthews *et al*. (2022).

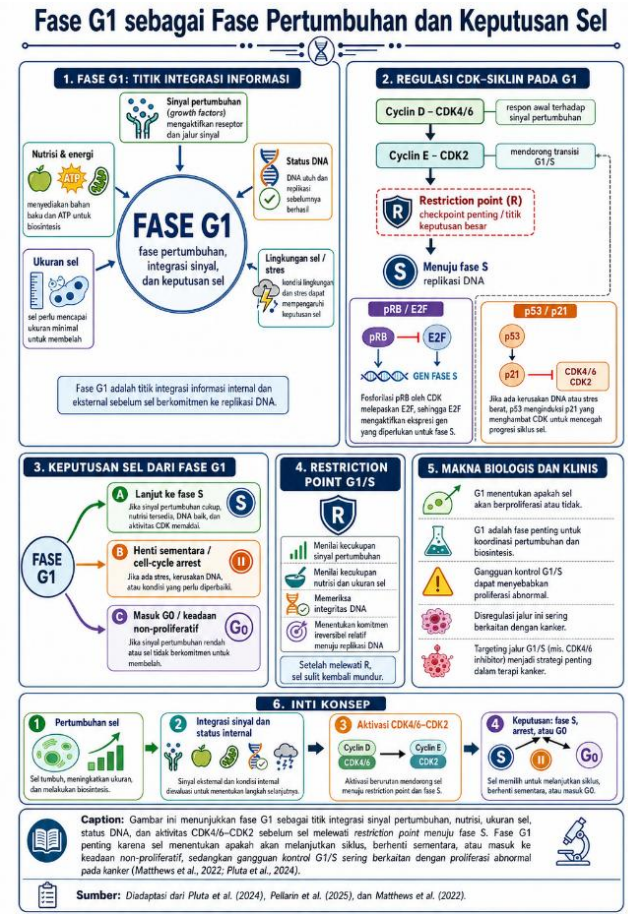
Gambar ini membandingkan siklus sel eukariotik yang memiliki fase G1–S–G2–M dengan siklus sel prokariotik yang mengintegrasikan pertumbuhan, replikasi DNA, segregasi kromosom, pembentukan septum, dan pembelahan sel. Pada eukariota, CDK mengatur transisi

antarfase secara berurutan, sedangkan pada bakteri regulasi siklus sel lebih terkait dengan koordinasi ukuran sel, pertumbuhan, replikasi, dan pembelahan (Pluta *et al*., 2024; Meunier & Govers, 2025).

1.5 Fase G1 pada Sel Eukariotik

Fase G1 adalah fase pertama setelah sel menyelesaikan mitosis dan sitokinesis (Pluta *et al*., 2024). Pada fase ini, sel anak mulai meningkatkan massa sel, mensintesis RNA dan protein, membangun kembali kapasitas metabolik, serta menilai apakah kondisi lingkungan mendukung proliferasi (Pluta *et al*., 2024). Menurut Pellarin *et al*. (2025), CDK4/6 dan CDK2 berperan penting dalam mengatur transisi dari G1 menuju fase S melalui regulasi protein target yang mengontrol ekspresi gen replikasi. Matthews *et al*. (2022) menjelaskan bahwa gangguan kontrol G1/S sering ditemukan pada kanker karena sel tumor dapat kehilangan kemampuan untuk berhenti membelah ketika kondisi tidak sesuai. Oleh sebab itu, fase G1 sering disebut sebagai fase keputusan karena sel dapat memilih untuk melanjutkan siklus, memasuki G0, atau menghentikan siklus akibat stres (Tyson & Novák, 2022).

Salah satu konsep penting dalam fase G1 adalah restriction point, yaitu titik ketika sel berkomitmen untuk melanjutkan siklus menuju replikasi DNA (Pluta *et al*., 2024). Setelah melewati titik ini, sel relatif tidak lagi bergantung pada sinyal mitogen eksternal untuk menyelesaikan satu putaran siklus sel (Pluta *et al*., 2024). Menurut Pluta *et al*. (2024), aktivitas CDK harus dikendalikan secara ketat agar replikasi DNA dimulai hanya ketika sel telah memenuhi syarat pertumbuhan dan kesiapan molekuler. Jika kontrol G1 gagal, sel dapat memasuki fase S dengan DNA yang rusak atau kondisi metabolik yang tidak memadai (Matthews *et al*., 2022). Dalam konteks penyakit, kegagalan regulasi G1/S menjadi dasar penting bagi proliferasi abnormal dan transformasi neoplastik (Matthews *et al*., 2022).



Gambar 1. 5 Fase G1 Sebagai Fase Pertumbuhan dan Keputusan Sel

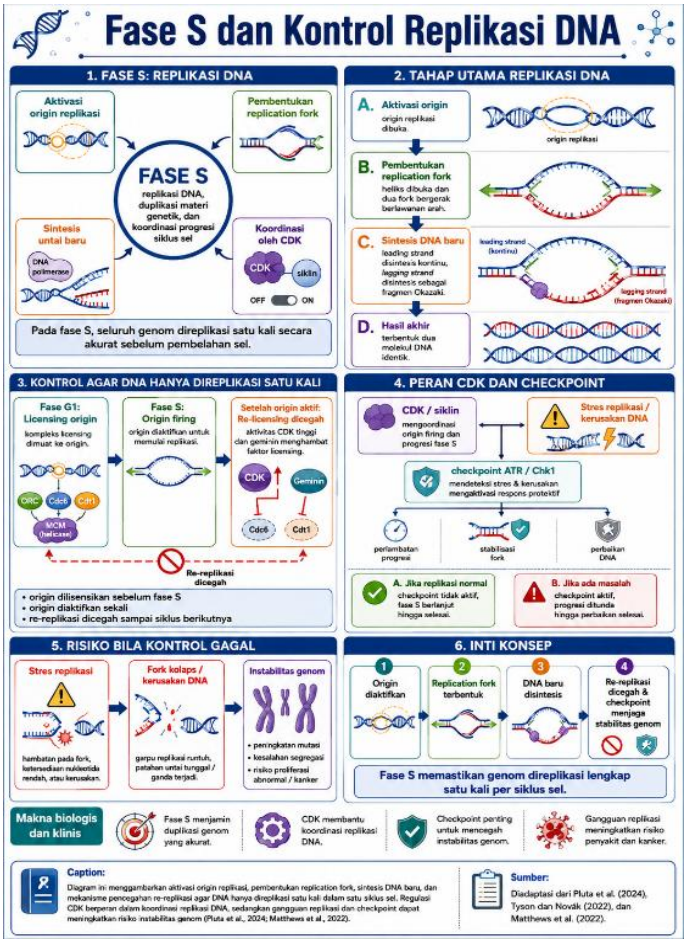
Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024), Pellarin *et al*. (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menunjukkan fase G1 sebagai titik integrasi sinyal pertumbuhan, nutrisi, ukuran sel, status DNA, dan aktivitas CDK4/6–CDK2 sebelum sel melewati restriction point menuju fase S. Fase G1 penting karena sel menentukan apakah akan melanjutkan siklus, berhenti sementara, atau masuk ke keadaan non-proliferatif, sedangkan gangguan kontrol G1/S sering berkaitan dengan proliferasi abnormal pada kanker (Matthews *et al*., 2022; Pluta *et al*., 2024).

1.6 Fase S dan Replikasi DNA pada Sel Eukariotik

Fase S merupakan tahap ketika genom eukariotik direplikasi sehingga setiap kromosom menghasilkan dua kromatid saudara (Pluta *et al*., 2024). Proses ini harus berlangsung satu kali dalam satu siklus sel karena replikasi berulang atau replikasi tidak lengkap dapat menyebabkan perubahan jumlah DNA dan instabilitas genom (Matthews *et al*., 2022). Menurut Pluta *et al*. (2024), CDK berperan penting dalam mengatur inisiasi replikasi dan mencegah terjadinya re-replikasi pada origin yang sama. Pellarin *et al*. (2025) menjelaskan bahwa aktivitas CDK terkait replikasi DNA berhubungan dengan pengendalian fase S dan koordinasi progresi siklus sel secara menyeluruh. Oleh karena itu, fase S merupakan fase yang membutuhkan koordinasi ketat antara mesin replikasi, checkpoint stres replikasi, dan jalur perbaikan DNA (Matthews *et al*., 2022; Pluta *et al*., 2024).

Fase S juga merupakan fase yang rentan karena DNA sedang dibuka dan disalin (Matthews *et al*., 2022). Ketika replication fork mengalami hambatan, sel dapat mengaktifkan respons stres replikasi untuk menunda progresi siklus dan memberikan waktu bagi stabilisasi atau perbaikan DNA (Matthews *et al*., 2022). Matthews *et al*. (2022) menjelaskan bahwa gangguan replikasi dan checkpoint dapat mendorong akumulasi kerusakan genom yang berkontribusi terhadap kanker. Menurut Tyson dan Novák (2022), keputusan untuk menunda atau melanjutkan siklus sel merupakan bagian dari sistem kontrol yang menjaga integritas genom dari satu generasi sel ke generasi berikutnya. Jika sistem ini gagal, sel anak dapat menerima kromosom yang rusak, tidak lengkap, atau mengalami perubahan struktur kromosom (Matthews *et al*., 2022).



Gambar 1. 6 Fase S dan Kontrol Replikasi DNA

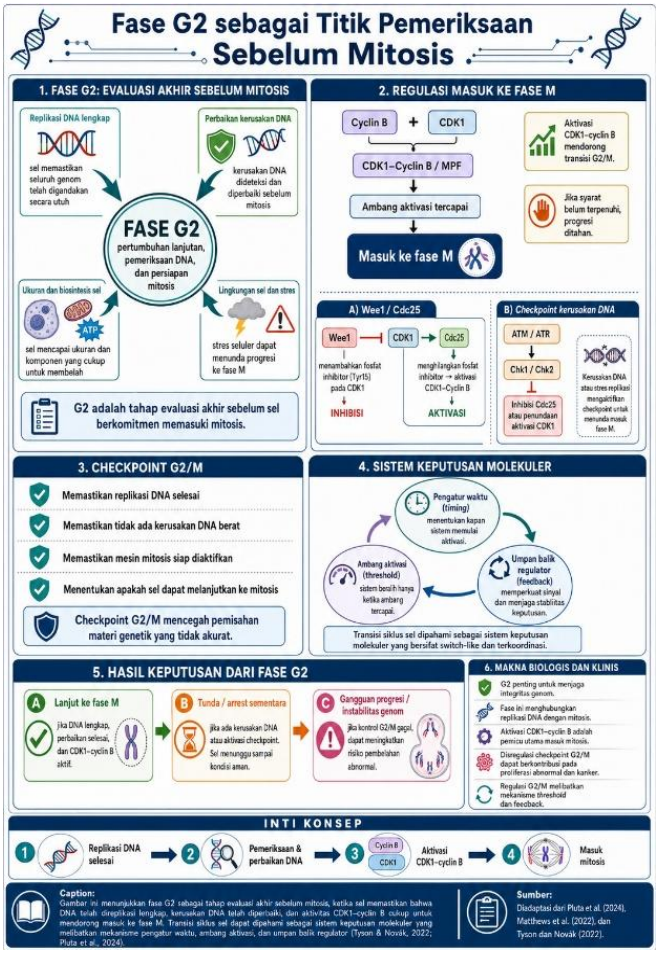
Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024), Tyson dan Novák (2022), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menggambarkan aktivasi origin replikasi, pembentukan replication fork, sintesis DNA baru, dan mekanisme pencegahan re-replikasi agar DNA hanya direplikasi satu kali dalam satu siklus sel. Regulasi CDK berperan dalam koordinasi replikasi DNA, sedangkan gangguan replikasi dan checkpoint dapat meningkatkan risiko instabilitas genom (Pluta *et al*., 2024; Matthews *et al*., 2022).

1.7 Fase G2 sebagai Persiapan Menuju Mitosis

Fase G2 berlangsung setelah fase S dan sebelum fase M (Pluta *et al*., 2024). Pada fase ini, sel mengevaluasi apakah DNA telah direplikasi secara lengkap, apakah terdapat kerusakan DNA yang harus diperbaiki, dan apakah komponen pembelahan telah siap (Matthews *et al*., 2022; Pluta *et al*., 2024). Menurut Pluta *et al*. (2024), transisi G2/M sangat bergantung pada aktivasi CDK1–cyclin B yang mendorong sel masuk ke mitosis. Aktivasi CDK1 tidak terjadi secara spontan, melainkan dikendalikan oleh fosforilasi, defosforilasi, akumulasi cyclin, dan sinyal checkpoint (Pluta *et al*., 2024). Mekanisme ini memastikan bahwa sel tidak memasuki mitosis sebelum genom siap dibagi (Matthews *et al*., 2022).

Fase G2 sangat penting karena mitosis merupakan proses yang sulit dibalik setelah dimulai (Tyson & Novák, 2022). Jika sel memasuki mitosis dengan DNA yang belum selesai direplikasi atau masih rusak, risiko patahan kromosom, segregasi tidak seimbang, dan kematian sel akan meningkat (Matthews *et al*., 2022). Matthews *et al*. (2022) menjelaskan bahwa kegagalan kontrol G2/M dapat berkontribusi terhadap instabilitas genom pada kanker. Tyson dan Novák (2022) menjelaskan bahwa transisi siklus sel memiliki karakteristik seperti sakelar, sehingga keputusan untuk masuk mitosis harus dikendalikan oleh ambang molekuler yang jelas. Dengan demikian, fase G2 bukan fase pasif, melainkan fase pengawasan akhir sebelum pembelahan inti (Pluta *et al*., 2024; Tyson & Novák, 2022).



Gambar 1. 7 Fase G2 Sebagai Titik Pemeriksaan Sebelum Mitosis

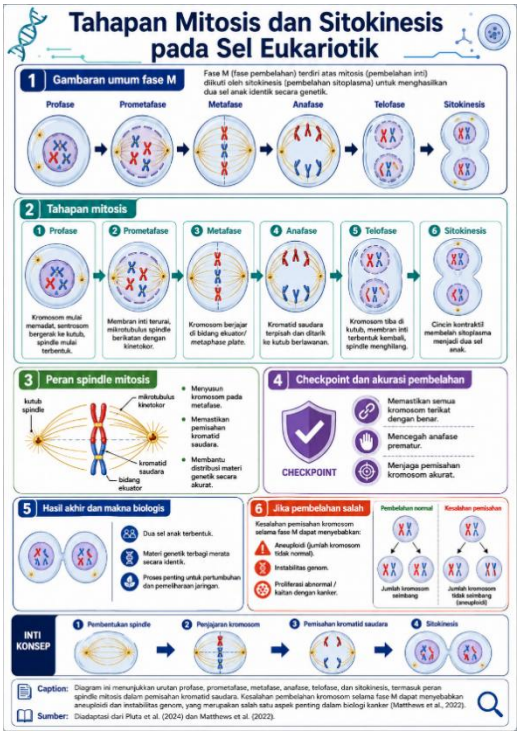
Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024), Matthews *et al*. (2022), dan Tyson dan Novák (2022).

Gambar ini menunjukkan fase G2 sebagai tahap evaluasi akhir sebelum mitosis, ketika sel memastikan bahwa DNA telah direplikasi lengkap, kerusakan DNA telah diperbaiki, dan aktivitas CDK1–cyclin B cukup untuk mendorong masuk ke fase M. Transisi siklus sel dapat dipahami sebagai sistem keputusan molekuler yang melibatkan mekanisme pengatur waktu, ambang aktivasi, dan umpan balik regulator (Tyson & Novák, 2022; Pluta *et al*., 2024).

1.8 Fase M: Mitosis dan Sitokinesis pada Sel Eukariotik

Fase M terdiri atas mitosis dan sitokinesis (Pluta *et al*., 2024). Mitosis mencakup profase, prometafase, metafase, anafase, dan telofase, sedangkan sitokinesis merupakan pemisahan sitoplasma menjadi dua sel anak (Pluta *et al*., 2024). Pada profase, kromatin mulai mengental menjadi kromosom yang tampak jelas dan spindle mitosis mulai terbentuk (Pluta *et al*., 2024). Pada prometafase, membran inti terurai dan mikrotubulus berinteraksi dengan kinetokor (Pluta *et al*., 2024). Pada metafase, kromosom tersusun pada bidang ekuator sebelum dipisahkan pada anafase (Matthews *et al*., 2022).

Keakuratan fase M sangat penting karena kesalahan segregasi kromosom dapat menghasilkan aneuploidi (Matthews *et al*., 2022). Matthews *et al*. (2022) menjelaskan bahwa gangguan mitosis dan checkpoint pembelahan merupakan salah satu sumber utama instabilitas genom pada kanker. Sel normal menggunakan spindle assembly checkpoint untuk memastikan bahwa semua kromosom telah melekat secara benar pada spindle sebelum anafase dimulai (Matthews *et al*., 2022). Jika checkpoint ini aktif, sel menunda pemisahan kromatid sampai semua kinetokor memperoleh perlekatan yang sesuai (Matthews *et al*., 2022). Setelah kromosom dipisahkan, telofase dan sitokinesis menyelesaikan pembentukan dua sel anak yang secara genetik stabil (Matthews *et al*., 2022; Pluta *et al*., 2024).



Gambar 1. 8 Tahapan Mitosis dan Sitokinesis Pada Sel Eukariotik

Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024) dan Matthews *et al*. (2022).

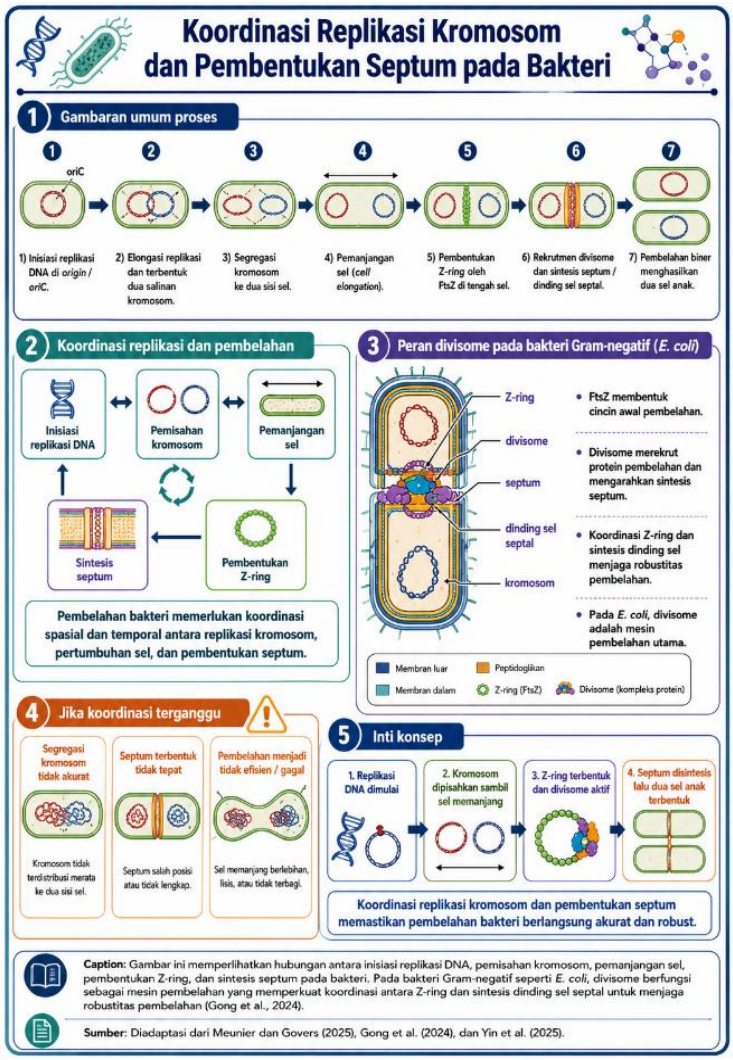
Gambar ini menunjukkan urutan profase, prometafase, metafase, anafase, telofase, dan sitokinesis, termasuk peran spindle mitosis dalam pemisahan kromatid saudara. Kesalahan pembelahan kromosom selama fase M dapat menyebabkan aneuploidi dan instabilitas genom, yang merupakan salah satu aspek penting dalam biologi kanker (Matthews *et al*., 2022).

1.9 Replikasi, Segregasi, dan Pembelahan pada Prokariota

Pada bakteri, replikasi DNA biasanya dimulai dari satu origin of replication dan berlangsung secara bidirectional (Meunier & Govers, 2025). Setelah replikasi dimulai, salinan kromosom bergerak menuju wilayah berbeda di dalam sel sehingga pembelahan dapat

menghasilkan dua sel anak yang masing-masing menerima informasi genetik (Meunier & Govers, 2025). Menurut Meunier dan Govers (2025), studi kuantitatif pada *E. coli* menunjukkan bahwa ukuran sel, laju pertumbuhan, inisiasi replikasi, dan pembelahan merupakan variabel yang saling berkaitan. Hubungan tersebut memperlihatkan bahwa bakteri mengendalikan siklus sel melalui sinkronisasi proses fisiologis, bukan melalui fase terpisah seperti pada eukariota (Meunier & Govers, 2025). Dengan cara ini, bakteri dapat mempertahankan efisiensi proliferasi dalam kondisi lingkungan yang berubah (Meunier & Govers, 2025).

Pembentukan septum pada bakteri dapat dianggap sebagai padanan fungsional sitokinesis, meskipun mekanisme molekulernya berbeda dari eukariota (Gong *et al*., 2024; Yin *et al*., 2025). Gong *et al*. (2024) menjelaskan bahwa divisome merupakan mesin protein besar yang memediasi pembelahan bakteri, dengan Z-ring sebagai pusat organisasi proses tersebut. Yin *et al*. (2025) menunjukkan bahwa Z-ring dibangun dari dinamika perakitan dan pembongkaran FtsZ yang terus-menerus. Gulsoy *et al*. (2025) menambahkan bahwa FtsZ dan SepF mampu membentuk Z-ring aktif pada sistem divisome minimal *Bacillus subtilis*. Dengan demikian, pembelahan bakteri merupakan proses terkoordinasi yang melibatkan protein sitoskeletal, sintesis dinding sel, dan organisasi kromosom (Gong *et al*., 2024; Gulsoy *et al*., 2025; Yin *et al*., 2025).



Gambar 1. 9 Koordinasi Replikasi Kromosom dan Pembentukan Septum Pada Bakteri

Sumber: Diadaptasi dari Meunier dan Govers (2025), Gong *et al*. (2024), dan Yin *et al*. (2025).

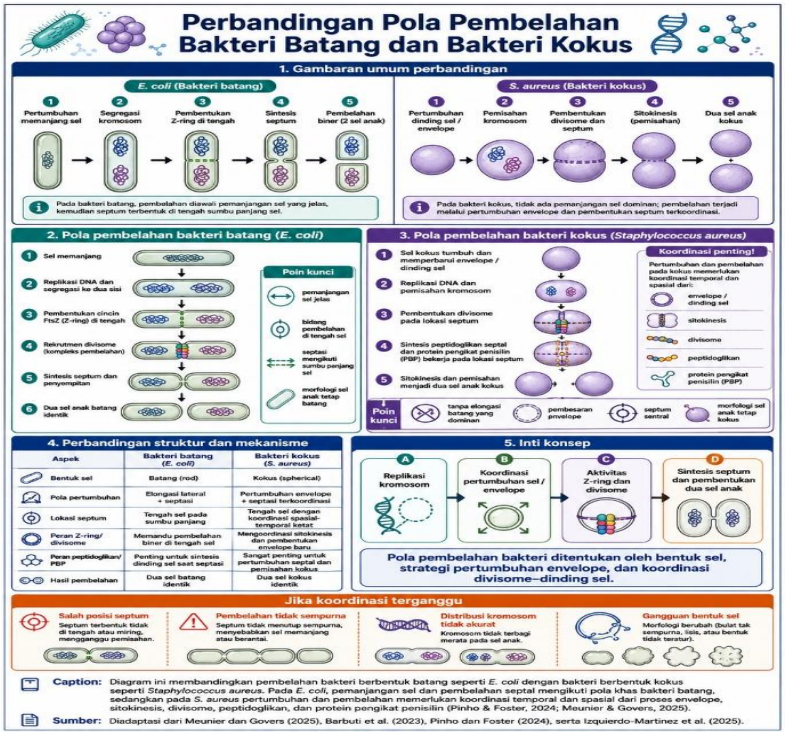
Gambar ini memperlihatkan hubungan antara inisiasi replikasi DNA, pemisahan kromosom, pemanjangan sel, pembentukan Z-ring, dan sintesis septum pada bakteri. Pada bakteri Gram-negatif seperti *E. coli*, divisome berfungsi sebagai mesin pembelahan yang

memperkuat koordinasi antara Z-ring dan sintesis dinding sel septal untuk menjaga robustitas pembelahan (Gong *et al*., 2024).

1.10 Variasi Siklus Sel pada Bakteri Berbentuk Batang dan Kokus

Model *E. coli* penting untuk memahami siklus sel bakteri berbentuk batang, tetapi model ini tidak selalu cukup untuk menjelaskan bakteri berbentuk kokus (Barbuti *et al*., 2023; Pinho & Foster, 2024). Menurut Barbuti *et al*. (2023), *Staphylococcus aureus* memiliki siklus sel yang unik karena bentuk sferisnya berpengaruh pada pola pemilihan bidang pembelahan dan pembentukan septum. Pinho dan Foster (2024) menjelaskan bahwa pertumbuhan dan pembelahan *S. aureus* bergantung pada dinamika dinding sel, envelope, dan sistem pembelahan yang berbeda dari bakteri batang. Hal ini menunjukkan bahwa morfologi sel merupakan faktor penting dalam organisasi siklus sel prokariotik (Barbuti *et al*., 2023; Pinho & Foster, 2024). Dengan demikian, pemahaman tentang siklus sel bakteri harus mempertimbangkan variasi bentuk, struktur dinding sel, dan cara segregasi kromosom (Barbuti *et al*., 2023; Izquierdo-Martinez *et al*., 2025).

Studi terbaru juga menunjukkan bahwa hubungan antara replikasi kromosom dan pembelahan sel pada *S. aureus* lebih kompleks daripada model klasik (Izquierdo-Martinez *et al*., 2025). Izquierdo-Martinez *et al*. (2025) melaporkan bahwa replikasi kromosom dan siklus pembelahan pada *S. aureus* tidak selalu tersinkronisasi, sehingga beberapa sel dapat memulai siklus dengan dua origin replikasi yang telah terpisah. Temuan ini menunjukkan bahwa organisasi kromosom pada bakteri sferis masih menjadi bidang penelitian aktif (Izquierdo-Martinez *et al*., 2025). Menurut Barbuti *et al*. (2023), pembahasan siklus sel *S. aureus* harus mencakup sintesis peptidoglikan, pemilihan lokasi pembelahan, pemisahan kromosom, dan pembentukan septum. Dengan demikian, bakteri memiliki keragaman strategi yang tinggi dalam mengatur pewarisan genom dan pembelahan sel (Barbuti *et al*., 2023; Izquierdo-Martinez *et al*., 2025).



Gambar 1. 10 Perbandingan Pola Pembelahan Bakteri Batang dan Bakteri Kokus

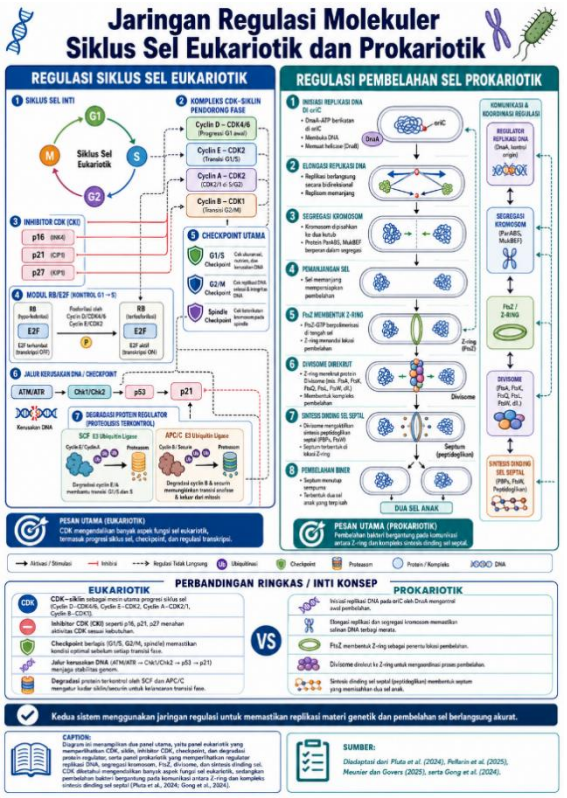
Sumber: Diadaptasi dari Meunier dan Govers (2025), Barbuti *et al*. (2023), Pinho dan Foster (2024), serta Izquierdo-Martinez *et al*. (2025).

Gambar ini membandingkan pembelahan bakteri berbentuk batang seperti *E. coli* dengan bakteri berbentuk kokus seperti *Staphylococcus aureus*. Pada *E. coli*, pemanjangan sel dan pembelahan septal mengikuti pola khas bakteri batang, sedangkan pada *S. aureus* pertumbuhan dan pembelahan memerlukan koordinasi temporal dan spasial dari proses envelope, sitokinesis, divisome, peptidoglikan, dan protein pengikat penisilin (Pinho & Foster, 2024; Meunier & Govers, 2025.

1.11 Siklus Sel sebagai Sistem Regulasi Molekuler

Siklus sel dikendalikan oleh jaringan regulator molekuler yang menghubungkan status internal sel dengan kondisi lingkungan (Tyson & Novák, 2022). Pada eukariota, CDK dan siklin menjadi pusat regulasi, tetapi aktivitas keduanya dikendalikan oleh inhibitor CDK, fosfatase, ubiquitin ligase, faktor transkripsi, dan checkpoint (Pluta *et al*., 2024). Menurut Pellarin *et al*. (2025), keluarga CDK dapat dikelompokkan berdasarkan fungsi, mekanisme regulasi, pola ekspresi, dan lokasi subseluler. Pluta *et al*. (2024) menjelaskan bahwa CDK tidak hanya bekerja dalam pembelahan sel, tetapi juga berkolaborasi dengan regulasi transkripsi dan fungsi RNA. Hal ini menunjukkan bahwa siklus sel eukariotik merupakan jaringan integratif, bukan hanya rangkaian fase linier (Pluta *et al*., 2024; Tyson & Novák, 2022).

Pada prokariota, regulasi molekuler siklus sel tidak bergantung pada sistem CDK-siklin, tetapi menggunakan protein yang mengatur replikasi DNA, segregasi kromosom, pembentukan septum, dan sintesis dinding sel (Meunier & Govers, 2025). Menurut Meunier dan Govers (2025), salah satu tantangan utama dalam memahami siklus sel bakteri adalah menghubungkan prinsip kuantitatif tingkat populasi dengan mekanisme molekuler spesifik di dalam sel tunggal. Gong *et al*. (2024) menunjukkan bahwa divisome *E. coli* bekerja sebagai mesin pembelahan yang dinamis dan mampu memperkuat proses pembelahan. Yin *et al*. (2025) menambahkan bahwa dinamika FtsZ penting untuk membentuk Z-ring yang stabil sekaligus adaptif. Dengan demikian, bakteri menggunakan sistem regulasi yang berbeda dari eukariota, tetapi tetap memiliki prinsip dasar berupa koordinasi, umpan balik, dan kontrol spasial (Gong *et al*., 2024; Meunier & Govers, 2025; Yin *et al*., 2025).



Gambar 1. 11 Jaringan Regulasi Molekuler Siklus Sel Eukariotik dan Prokariotik

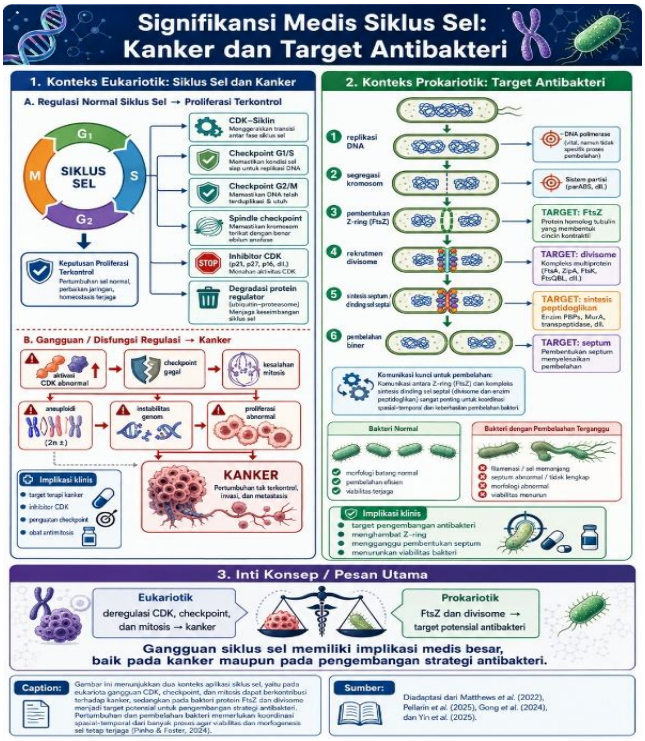
Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024), Pellarin *et al*. (2025), Meunier dan Govers (2025), serta Gong *et al*. (2024).

Gambar ini menampilkan dua panel utama, yaitu panel eukariotik yang memperlihatkan CDK, siklin, inhibitor CDK, checkpoint, dan degradasi protein regulator, serta panel prokariotik yang memperlihatkan regulator replikasi DNA, segregasi kromosom, FtsZ, divisome, dan sintesis dinding sel. CDK diketahui mengendalikan banyak aspek fungsi sel eukariotik, sedangkan pembelahan bakteri bergantung pada komunikasi antara Z-ring dan kompleks sintesis dinding sel septal (Pluta *et al*., 2024; Gong *et al*., 2024).

1.12 Signifikansi Biomedis dan Bioteknologi Siklus Sel

Pemahaman tentang siklus sel eukariotik sangat penting dalam bidang kedokteran karena banyak penyakit berkaitan dengan gangguan proliferasi (Matthews *et al*., 2022). Matthews *et al*. (2022) menjelaskan bahwa kanker merupakan penyakit yang sangat berkaitan dengan gangguan kontrol siklus sel karena sel tumor mengalami pembelahan terus-menerus akibat kegagalan mekanisme pengawasan. Pellarin *et al*. (2025) menunjukkan bahwa CDK menjadi target terapi penting karena aktivitasnya berkaitan langsung dengan progresi siklus sel dan kelangsungan hidup sel tumor. Pluta *et al*. (2024) menambahkan bahwa CDK juga berhubungan dengan regulasi transkripsi, sehingga target CDK dapat memengaruhi lebih dari satu proses biologis. Dengan demikian, dasar molekuler siklus sel diperlukan untuk memahami terapi kanker berbasis inhibitor CDK dan checkpoint (Matthews *et al*., 2022; Pellarin *et al*., 2025; Pluta *et al*., 2024).

Siklus sel prokariotik juga penting dalam pengembangan strategi antibakteri (Gong *et al*., 2024; Yin *et al*., 2025). Protein FtsZ menarik perhatian karena berperan sentral dalam pembentukan Z-ring dan pembelahan bakteri (Yin *et al*., 2025). Menurut Yin *et al*. (2025), fungsi Z-ring bergantung pada dinamika FtsZ yang memungkinkan struktur pembelahan tetap stabil tetapi dapat berubah secara aktif. Gong *et al*. (2024) menunjukkan bahwa divisome bekerja sebagai mesin pembelahan yang kompleks pada *E. coli*. Gulsoy *et al*. (2025) memperlihatkan bahwa pemahaman komponen minimal divisome dapat membantu menjelaskan prinsip dasar pembelahan bakteri. Oleh karena itu, penelitian siklus sel bakteri memiliki relevansi untuk biologi dasar, mikrobiologi klinis, dan pengembangan antibiotik generasi baru (Gong *et al*., 2024; Gulsoy *et al*., 2025; Yin *et al*., 2025).



Gambar 1. 12 Signifikansi Medis Siklus Sel: Kanker dan Target Antibakteri

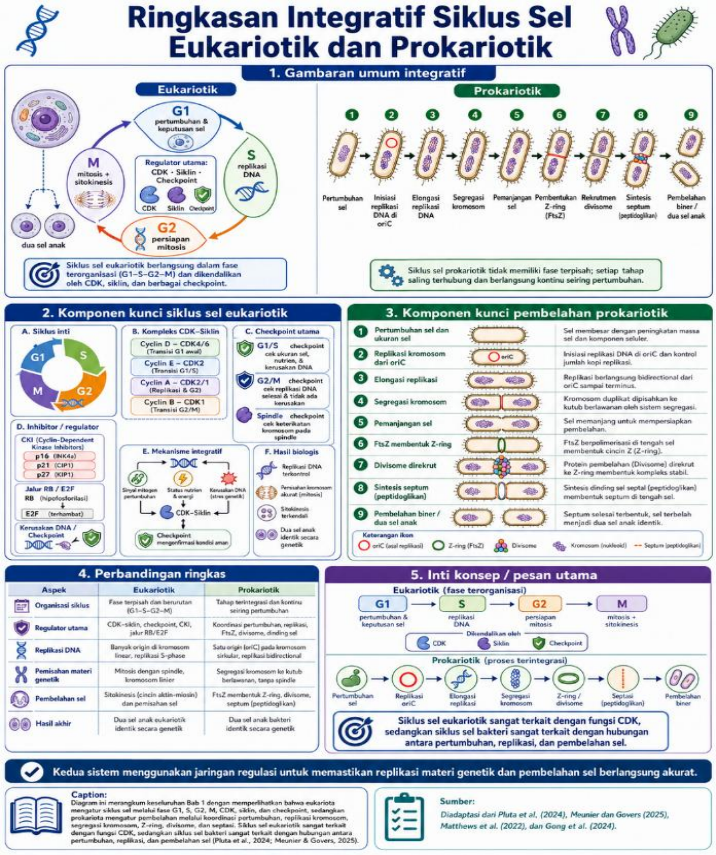
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Pellarin *et al*. (2025), Gong *et al*. (2024), dan Yin *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan dua konteks aplikasi siklus sel, yaitu pada eukariota gangguan CDK, checkpoint, dan mitosis dapat berkontribusi terhadap kanker, sedangkan pada bakteri protein FtsZ dan divisome menjadi target potensial untuk pengembangan strategi antibakteri. Pertumbuhan dan pembelahan bakteri memerlukan koordinasi spasial-temporal dari banyak proses agar viabilitas dan morfogenesis sel tetap terjaga (Pinho & Foster, 2024).

Bab ini menegaskan bahwa siklus sel adalah proses universal yang menjamin pertumbuhan, replikasi DNA, pewarisan informasi genetik, dan pembentukan sel anak (Pluta *et al*., 2024). Pada eukariota, siklus sel tersusun atas fase G1, S, G2, dan M yang dikendalikan oleh CDK, siklin, checkpoint, dan sistem degradasi protein regulator (Pluta *et al*., 2024; Tyson & Novák, 2022). Pada

prokariota, siklus sel lebih tepat dipahami sebagai koordinasi antara pertumbuhan sel, replikasi kromosom, segregasi kromosom, pembentukan Z-ring, sintesis septum, dan pembelahan (Meunier & Govers, 2025). Menurut Pluta *et al*. (2024), CDK merupakan pusat regulasi siklus sel eukariotik dan juga berhubungan dengan fungsi transkripsi. Menurut Meunier dan Govers (2025), regulasi siklus sel bakteri masih menjadi bidang aktif karena bakteri menghubungkan prinsip pertumbuhan kuantitatif dengan mekanisme molekuler yang kompleks.

Perbandingan eukariota dan prokariota memperlihatkan bahwa semua sel harus menyelesaikan masalah biologis yang sama, yaitu menggandakan genom dan membaginya secara tepat (Pluta *et al*., 2024; Meunier & Govers, 2025). Eukariota menyelesaikan masalah tersebut melalui fase yang terpisah, checkpoint kompleks, mitosis, dan sitokinesis (Matthews *et al*., 2022; Pluta *et al*., 2024). Prokariota menyelesaikannya melalui integrasi langsung antara replikasi DNA, segregasi kromosom, pertumbuhan dinding sel, dan pembentukan septum (Meunier & Govers, 2025; Gong *et al*., 2024). Matthews *et al*. (2022) menegaskan bahwa kegagalan kontrol siklus sel pada eukariota dapat menyebabkan kanker. Pinho dan Foster (2024) memperlihatkan bahwa pembelahan bakteri juga merupakan proses kompleks yang dikendalikan oleh dinamika struktural dan molekuler.



Gambar 1. 13 Ringkasan Integratif Siklus Sel Eukariotik dan Prokariotik

Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024), Meunier dan Govers (2025), Matthews *et al*. (2022), dan Gong *et al*. (2024).

Gambar ini merangkum keseluruhan Bab 1 dengan memperlihatkan bahwa eukariota mengatur siklus sel melalui fase G1, S, G2, M, CDK, siklin, dan checkpoint, sedangkan prokariota mengatur pembelahan melalui koordinasi pertumbuhan, replikasi kromosom, segregasi kromosom, Z-ring, divisome, dan septasi. Siklus sel eukariotik sangat terkait dengan fungsi CDK, sedangkan siklus sel bakteri sangat terkait dengan hubungan antara pertumbuhan, replikasi, dan pembelahan sel (Pluta *et al*., 2024; Meunier & Govers, 2025).

DAFTAR PUSTAKA

Barbuti, M. D., Myrbråten, I. S., Morales Angeles, D., & Kjos, M. (2023). The cell cycle of *Staphylococcus aureus*: An updated review. *MicrobiologyOpen, 12*(1), e1338.

Gong, H., Yan, D., Cui, Y., Li, Y., Yang, J., Yang, W., Zhan, R., Wan, Q., Wang, X., He, H., Chen, X., Lutkenhaus, J., Yang, X., & Du, S. (2024). The divisome is a self-enhancing machine in *Escherichia coli* and *Caulobacter crescentus*. *Nature Communications, 15*, 8198.

Gulsoy, I. C., Saaki, T. N. V., Wenzel, M., Syvertsson, S., Morimoto, T., Siersma, T. K., *et al*. (2025). Minimization of the *Bacillus subtilis* divisome suggests FtsZ and SepF can form an active Z-ring, and reveals the amino acid transporter BraB as a new cell division influencing factor. *PLOS Genetics, 21*(1), e1011567.

Izquierdo-Martinez, A., Schäper, S., Brito, A. D., Liao, Q., Tesseur, C., Sorg, M., *et al*. (2025). Chromosome segregation dynamics during the cell cycle of *Staphylococcus aureus*. *Nature Communications, 16*, 8626.

Matthews, H. K., Bertoli, C., & de Bruin, R. A. M. (2022). Cell cycle control in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 23*, 74–88.

Meunier, A., & Govers, S. K. (2025). Cell cycle regulation in *Escherichia coli*: From governing principles, checkpoints, and control variables to molecular mechanisms. *Current Opinion in Microbiology, 86*, 102616.

Pellarin, I., *et al*. (2025). Cyclin-dependent protein kinases and cell cycle regulation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*.

Pinho, M. G., & Foster, S. J. (2024). Cell growth and division of *Staphylococcus aureus*. *Annual Review of Microbiology, 78*, 293–310.

Pluta, A. J., Studniarek, C., Murphy, S., & Norbury, C. J. (2024). Cyclin-dependent kinases: Masters of the eukaryotic universe. *WIREs RNA, 15*(2), e1816.

Tyson, J. J., & Novák, B. (2022). Time-keeping and decision-making in the cell cycle. *Interface Focus, 12*(4), 20210075.

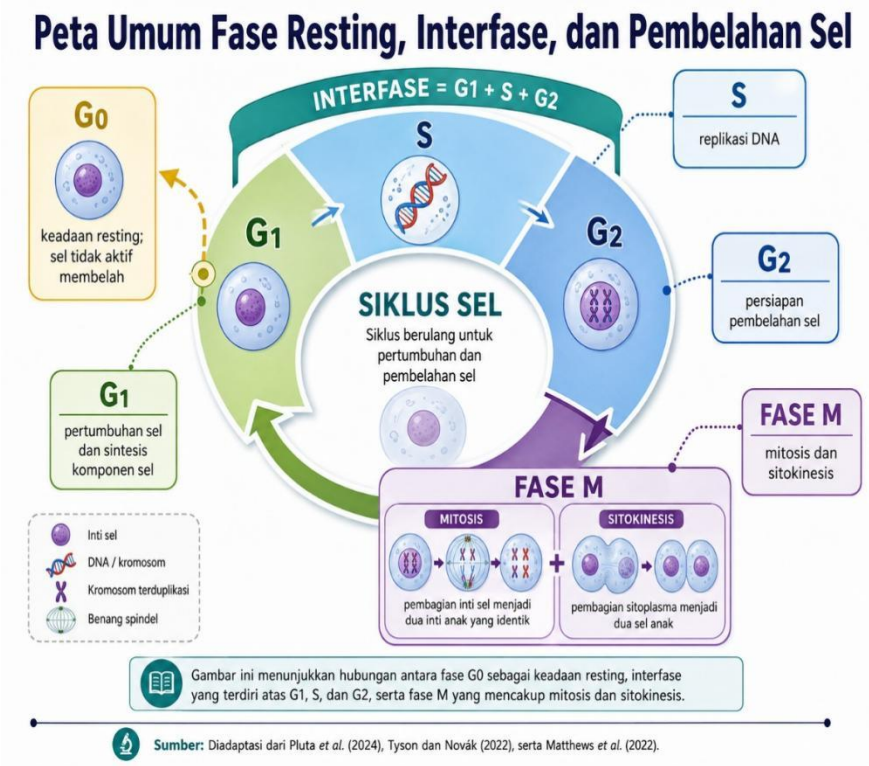
Yin, H., *et al*. (2025). A FtsZ cis-disassembly element acts in Z-ring assembly. *Nature Communications*.

BAB 2

FASE SIKLUS SEL TAHAP RESTING, INTERFASE, DAN PEMBELAHAN SEL

2.1 Pendahuluan: Resting, Interfase, dan Pembelahan sebagai Tiga Keadaan Utama Siklus Sel

Siklus sel eukariotik dapat dipahami melalui tiga keadaan besar, yaitu fase resting atau G0, interfase, dan fase pembelahan sel (Pluta *et al*., 2024). Fase resting menggambarkan keadaan ketika sel keluar sementara atau menetap dari siklus proliferatif aktif, sedangkan interfase mencakup fase G1, S, dan G2 yang menyiapkan sel untuk pembelahan (O'Connor *et al*., 2025; Pluta *et al*., 2024). Fase pembelahan mencakup mitosis dan sitokinesis, yaitu proses pemisahan kromosom dan pembagian sitoplasma menjadi dua sel anak (Matthews *et al*., 2022; Pluta *et al*., 2024). Menurut Tyson dan Novák (2022), transisi antara fase-fase tersebut tidak terjadi secara acak, tetapi dikendalikan oleh sistem pengatur waktu dan mekanisme keputusan molekuler. Dengan demikian, Bab 2 membahas siklus sel sebagai rangkaian keadaan biologis yang saling terhubung melalui kontrol pertumbuhan, replikasi DNA, pemeriksaan kerusakan, dan pembelahan sel (Tyson & Novák, 2022; Yates *et al*., 2025).



Gambar 2. 1 Peta Umum Fase Resting, Interfase, dan Pembelahan Sel

Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024), Tyson dan Novák (2022), serta Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menunjukkan hubungan antara fase G0 sebagai keadaan resting, interfase yang terdiri atas G1, S, dan G2, serta fase M yang mencakup mitosis dan sitokinesis.

Resting, interfase, dan pembelahan sel bukan tiga bagian yang berdiri sendiri, melainkan tiga keadaan yang saling berkaitan dalam menentukan nasib sel (Tyson & Novák, 2022). Sel yang berada dalam G0 dapat kembali ke G1 jika menerima sinyal proliferatif yang tepat, tetapi sel yang mengalami diferensiasi terminal atau senescence dapat menetap dalam keadaan non-proliferatif yang lebih sulit dibalik (Khoa *et al*., 2024). Sel yang berada dalam interfase melakukan berbagai aktivitas metabolik penting, termasuk pertumbuhan, sintesis protein, replikasi DNA, dan persiapan pembelahan (Pluta *et al*., 2024). Sel yang

memasuki fase M harus memastikan bahwa kromosom telah direplikasi dan dilekatkan secara tepat pada spindle agar sel anak memperoleh genom yang stabil (Matthews *et al*., 2022). Oleh karena itu, pembahasan Bab 2 menjadi dasar penting sebelum memahami checkpoint, abnormalitas tumor, stem cell, dan terapi kanker pada bab berikutnya (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025).

2.2 Fase Resting atau G0 sebagai Keadaan Non-Proliferatif

Fase G0 adalah keadaan ketika sel berada di luar siklus proliferatif aktif dan tidak sedang menjalankan replikasi DNA atau pembelahan sel (O'Connor *et al*., 2025). Istilah resting tidak berarti bahwa sel sepenuhnya pasif, karena banyak sel G0 tetap aktif secara metabolik dan menjalankan fungsi fisiologis spesifik sesuai jenis selnya (Khoa *et al*., 2024). Menurut Khoa *et al*. (2024), quiescence merupakan bentuk penahanan siklus sel reversibel pada fase G0 yang berbeda dari penghentian irreversibel pada sel yang mengalami diferensiasi terminal atau senescence. Pada jaringan dewasa, quiescence berfungsi menjaga cadangan sel, mencegah kelelahan proliferatif, dan memungkinkan aktivasi kembali ketika jaringan memerlukan regenerasi (Ibneeva *et al*., 2024; Elkin *et al*., 2025). Dengan demikian, fase G0 perlu dipahami sebagai keadaan biologis yang aktif dikendalikan, bukan sekadar fase diam yang tidak memiliki regulasi molekuler (O'Connor *et al*., 2025; Khoa *et al*., 2024).



Gambar 2. 2 Fase G0 Sebagai Keadaan Resting dan Quiescence Reversibel

Sumber: Diadaptasi dari O'Connor *et al*. (2025), Khoa *et al*. (2024), dan Ibneeva *et al*. (2024).

Gambar ini memperlihatkan sel yang keluar dari siklus aktif menuju G0, tetap mempertahankan fungsi metabolik, dan dapat kembali ke G1 setelah menerima sinyal aktivasi.

Fase G0 memiliki peran penting pada stem cell dewasa, sel imun, hepatosit, fibroblas, dan berbagai sel jaringan yang tidak selalu aktif membelah (Ibneeva *et al*., 2024; O'Connor *et al*., 2025). Pada hematopoietic stem cells, quiescence menjaga kemampuan self-renewal dan multipotensi sehingga cadangan stem cell tidak cepat habis akibat pembelahan berlebihan (Ibneeva *et al*., 2024). Pada neural stem cells, keseimbangan antara quiescence dan reaktivasi diperlukan untuk mempertahankan reservoir sel sepanjang kehidupan serta mendukung neurogenesis dan respons terhadap cedera (Elkin *et al*., 2025). Pada konteks kanker, keadaan quiescent

dapat membantu sebagian sel tumor bertahan dari terapi yang terutama menargetkan sel aktif membelah (Matthews *et al*., 2022; O'Connor *et al*., 2025). Oleh karena itu, G0 berperan ganda sebagai mekanisme fisiologis perlindungan jaringan dan sebagai keadaan yang dapat dimanfaatkan sel tumor untuk bertahan hidup (Matthews *et al*., 2022; O'Connor *et al*., 2025).



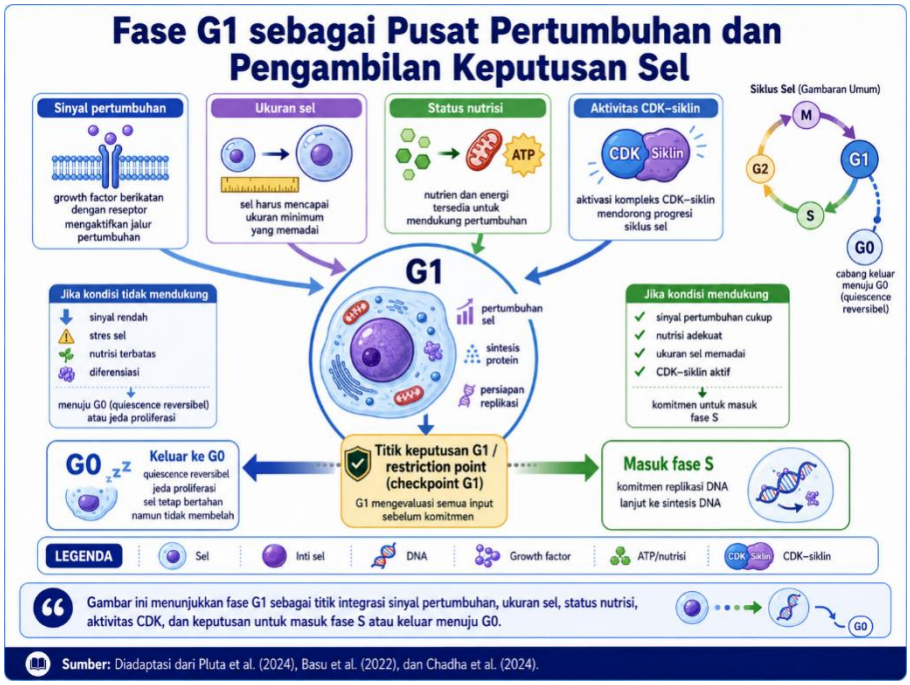
Gambar 2. 3 Jalur Keluar-Masuk G0 dan G1

Sumber: Diadaptasi dari Khoa *et al*. (2024), Ibneeva *et al*. (2024), dan Elkin *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan transisi sel dari G1 menuju G0 saat sinyal proliferasi rendah, serta re-entry dari G0 menuju G1 saat sel menerima sinyal pertumbuhan, regenerasi, atau aktivasi jaringan.

2.3 Fase G1 pada Interfase: Pertumbuhan dan Keputusan Proliferasi

Fase G1 adalah tahap pertama dalam interfase setelah sel menyelesaikan pembelahan dan membentuk sel anak baru (Pluta *et al*., 2024). Pada fase ini, sel meningkatkan ukuran, membangun kembali kapasitas metabolik, mensintesis RNA dan protein, serta menilai kecukupan sinyal pertumbuhan untuk melanjutkan siklus (Pluta *et al*., 2024; Chadha *et al*., 2024). Menurut Basu *et al*. (2022), sistem kendali inti siklus sel eukariotik bergantung pada aktivitas CDK yang berasosiasi dengan siklin fase S dan siklin mitotik. Aktivitas CDK pada fase G1 membantu menentukan kesiapan sel untuk melewati transisi G1/S dan memulai replikasi DNA (Basu *et al*., 2022; Pluta *et al*., 2024). Dengan demikian, fase G1 merupakan fase integratif yang menggabungkan status nutrisi, ukuran sel, sinyal mitogenik, dan kesiapan genom (Chadha *et al*., 2024; Pluta *et al*., 2024).

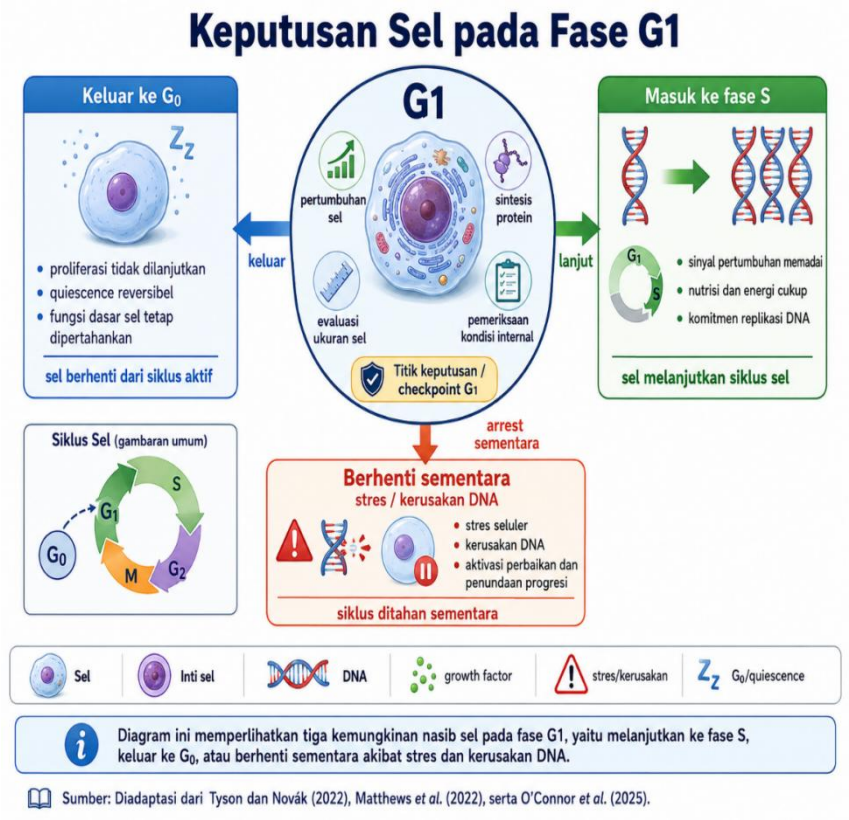


Gambar 2. 4 Fase G1 Sebagai Pusat Pertumbuhan dan Pengambilan Keputusan Sel

Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024), Basu *et al*. (2022), dan Chadha *et al*. (2024).

Gambar ini menunjukkan fase G1 sebagai titik integrasi sinyal pertumbuhan, ukuran sel, status nutrisi, aktivitas CDK, dan keputusan untuk masuk fase S atau keluar menuju G0.

Keputusan pada fase G1 sangat penting karena sel harus memastikan bahwa kondisi internal dan eksternal mendukung replikasi DNA (Pluta *et al*., 2024). Jika sel kekurangan nutrisi, mengalami stres, atau tidak menerima sinyal mitogenik, sel dapat menunda progresi siklus atau masuk ke G0 (Khoa *et al*., 2024; O'Connor *et al*., 2025). Jika sel memperoleh sinyal proliferasi yang memadai, aktivitas regulator G1/S meningkat dan mendorong sel memasuki fase S (Basu *et al*., 2022; Pluta *et al*., 2024). Dalam kanker, gangguan pada pengendalian G1/S dapat menyebabkan sel melanjutkan siklus meskipun kondisi biologis tidak sesuai (Matthews *et al*., 2022). Oleh karena itu, fase G1 menjadi salah satu titik kunci untuk memahami kontrol proliferasi normal dan transformasi neoplastik (Matthews *et al*., 2022; Pluta *et al*., 2024).



Gambar 2. 5 Keputusan Sel Pada Fase G1

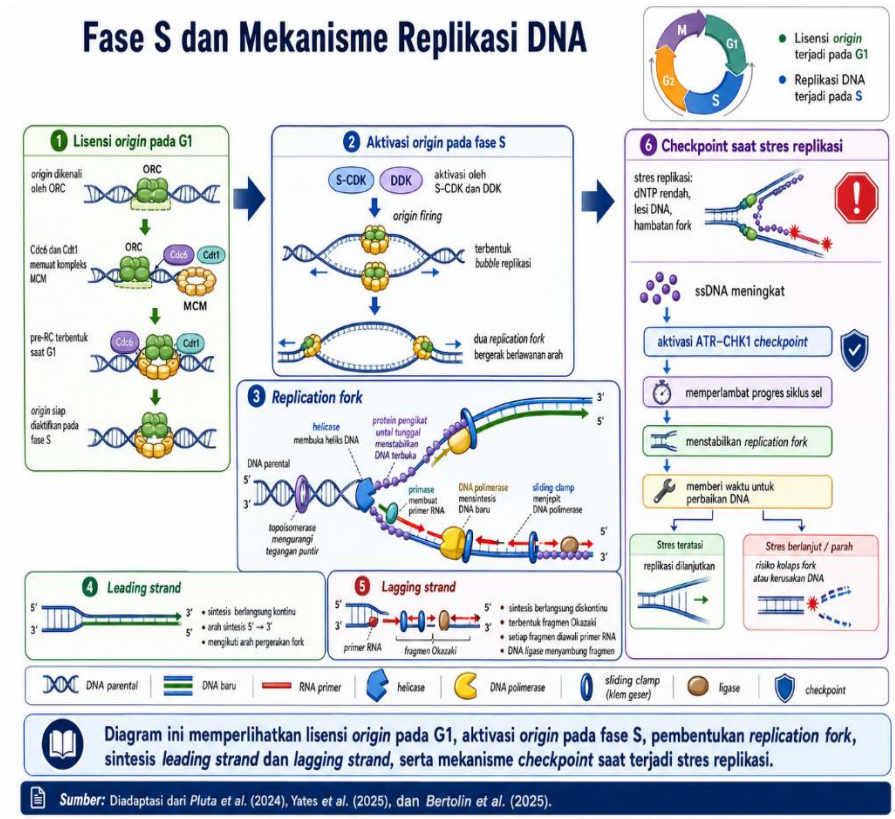
Sumber: Diadaptasi dari Tyson dan Novák (2022), Matthews *et al*. (2022), serta O'Connor *et al*. (2025).

Gambar ini memperlihatkan tiga kemungkinan nasib sel pada fase G1, yaitu melanjutkan ke fase S, keluar ke G0, atau berhenti sementara akibat stres dan kerusakan DNA.

2.4 Fase S pada Interfase: Replikasi DNA dan Perlindungan Stabilitas Genom

Fase S adalah tahap dalam interfase ketika DNA genomik direplikasi sehingga setiap kromosom memiliki dua kromatid saudara (Pluta *et al*., 2024). Replikasi DNA harus terjadi satu kali dan hanya satu kali dalam satu siklus sel agar jumlah materi genetik tetap stabil

(Pluta *et al*., 2024; Basu *et al*., 2022). Pada awal fase S, origin replikasi yang sebelumnya telah dilisensi pada fase G1 diaktifkan untuk memulai sintesis DNA (Pluta *et al*., 2024). Proses replikasi memerlukan koordinasi antara helicase, DNA polymerase, protein pengikat DNA, dan regulator checkpoint agar replication fork tetap stabil (Yates *et al*., 2025). Dengan demikian, fase S merupakan tahap yang sangat penting bagi pemeliharaan stabilitas genom (Yates *et al*., 2025; Bertolin *et al*., 2025).

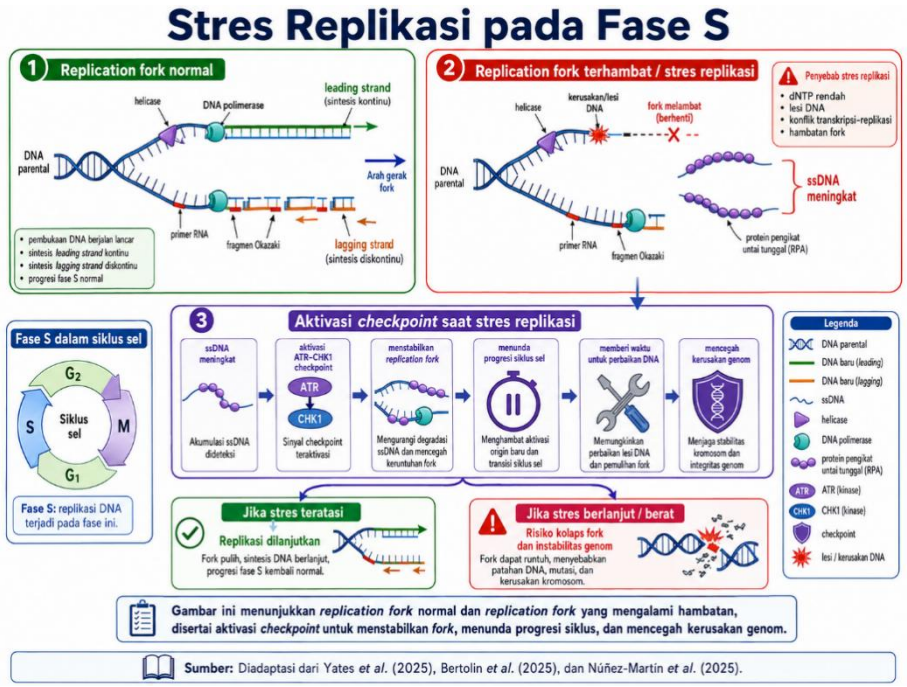


Gambar 2. 6 Fase S dan Mekanisme Replikasi DNA

Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024), Yates *et al*. (2025), dan Bertolin *et al*. (2025).

Gambar ini memperlihatkan lisensi origin pada G1, aktivasi origin pada fase S, pembentukan replication fork, sintesis leading strand dan lagging strand, serta mekanisme checkpoint saat terjadi stres replikasi.

Fase S menjadi fase yang rentan karena DNA berada dalam keadaan terbuka dan sedang disalin (Yates *et al*., 2025). Ketika replication fork mengalami hambatan, sel dapat mengalami replication stress yang harus segera diatasi agar DNA tidak patah atau tidak selesai direplikasi (Yates *et al*., 2025). Bertolin *et al*. (2025) menjelaskan bahwa checkpoint replikasi DNA penting untuk mempertahankan stabilitas genom setelah stres genotoksik karena kegagalannya dapat menyebabkan fork tidak dapat dimulai kembali, origin berlebih aktif, dan kerusakan DNA meningkat. Núñez-Martín *et al*. (2025) menambahkan bahwa checkpoint fase S membantu melindungi integritas replication fork saat sel menghadapi DNA damage. Jika kontrol fase S gagal, sel dapat memasuki fase G2 atau M dengan DNA tidak lengkap atau rusak, sehingga meningkatkan risiko instabilitas genom (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025).



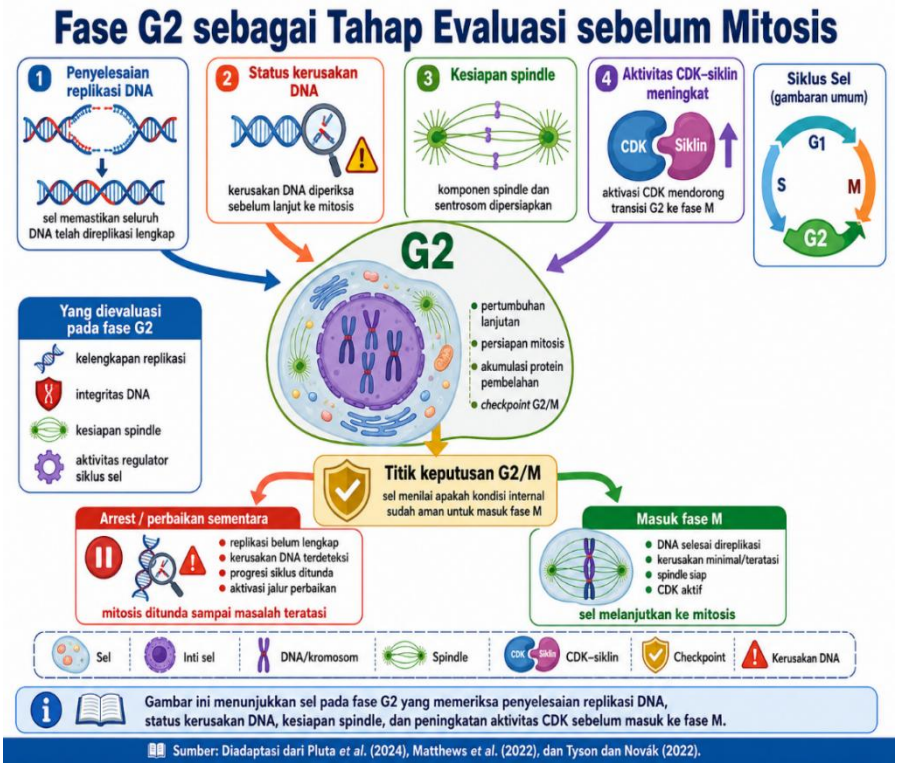
Gambar 2. 7 Stres Replikasi Pada Fase S

Sumber: Diadaptasi dari Yates *et al*. (2025), Bertolin *et al*. (2025), dan Núñez-Martín *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan replication fork normal dan replication fork yang mengalami hambatan, disertai aktivasi checkpoint untuk menstabilkan fork, menunda progresi siklus, dan mencegah kerusakan genom.

2.5 Fase G2 pada Interfase: Evaluasi Akhir Sebelum Pembelahan

Fase G2 adalah tahap setelah fase S dan sebelum fase M ketika sel memeriksa apakah replikasi DNA telah selesai dan apakah kerusakan DNA telah diperbaiki (Pluta *et al*., 2024; Matthews *et al*., 2022). Pada fase ini, sel menyiapkan protein dan struktur yang diperlukan untuk mitosis, termasuk komponen spindle, regulator kromosom, dan sistem kontrol pembelahan (Pluta *et al*., 2024). Transisi G2/M sangat bergantung pada peningkatan aktivitas CDK yang mengarahkan sel memasuki mitosis (Basu *et al*., 2022; Pluta *et al*., 2024). Menurut Tyson dan Novák (2022), transisi siklus sel bersifat switch-like karena perubahan aktivitas regulator dapat mengubah keadaan sel secara tajam. Dengan demikian, fase G2 berfungsi sebagai tahap evaluasi akhir sebelum sel mengambil keputusan untuk membelah (Tyson & Novák, 2022; Matthews *et al*., 2022).



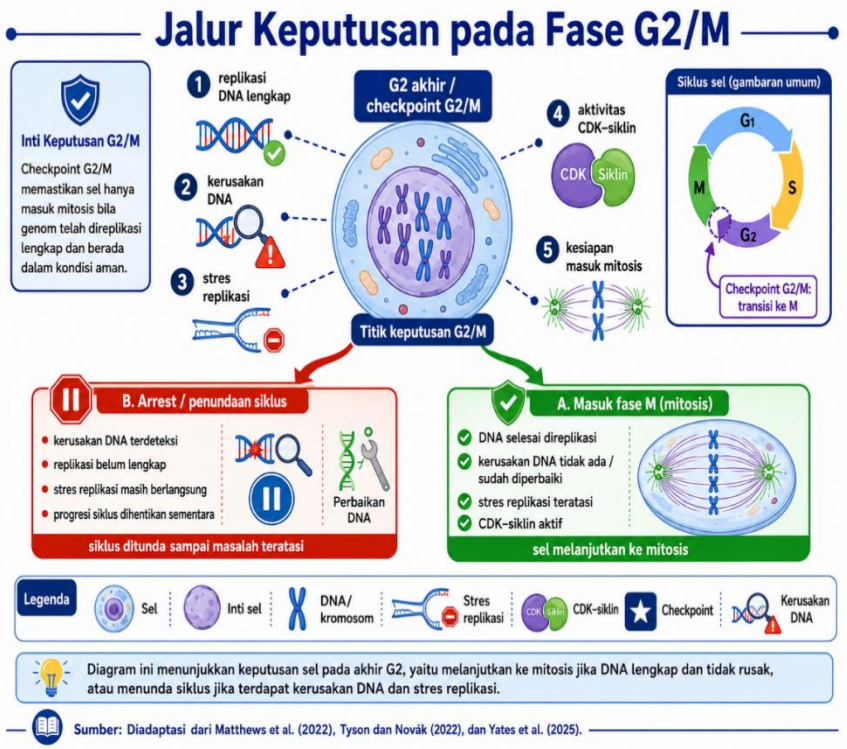
Gambar 2. 8 Fase G2 Sebagai Tahap Evaluasi Sebelum Mitosis

Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024), Matthews *et al*. (2022), dan Tyson dan Novák (2022).

Gambar ini menunjukkan sel pada fase G2 yang memeriksa penyelesaian replikasi DNA, status kerusakan DNA, kesiapan spindle, dan peningkatan aktivitas CDK sebelum masuk ke fase M.

Fase G2 menjadi penting karena kesalahan yang tidak terdeteksi pada tahap ini dapat terbawa ke mitosis (Matthews *et al*., 2022). Jika DNA belum selesai direplikasi atau masih mengalami kerusakan, checkpoint dapat menunda masuknya sel ke mitosis agar perbaikan DNA dapat dilakukan (Yates *et al*., 2025). Jika checkpoint G2 gagal, sel dapat membelah dengan kromosom yang rusak atau tidak lengkap, sehingga meningkatkan risiko aneuploidi dan perubahan struktural kromosom (Matthews *et al*., 2022). Dalam konteks kanker, sel tumor yang kehilangan kontrol G1 sering menjadi sangat bergantung pada checkpoint fase S dan G2 untuk bertahan hidup dari stres replikasi (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Oleh karena itu, fase G2

memiliki signifikansi biologis dan terapeutik karena menjadi titik pengawasan terakhir sebelum mitosis (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025).



Gambar 2. 9 Jalur Keputusan Pada Fase G2/M

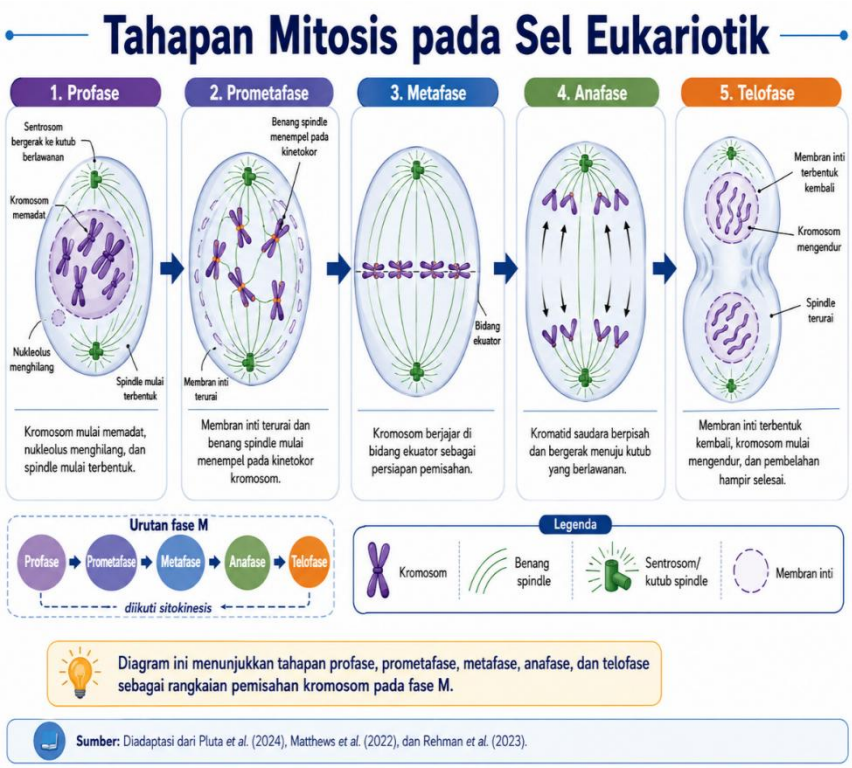
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Tyson dan Novák (2022), dan Yates *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan keputusan sel pada akhir G2, yaitu melanjutkan ke mitosis jika DNA lengkap dan tidak rusak, atau menunda siklus jika terdapat kerusakan DNA dan stres replikasi.

2.6 Fase Pembelahan Sel: Mitosis sebagai Pembagian Materi Genetik

Mitosis adalah proses pembelahan inti yang mendistribusikan kromosom hasil replikasi ke dua inti anak (Pluta *et al*., 2024). Tahapan mitosis mencakup profase, prometafase, metafase, anafase, dan telofase (Rehman *et al*., 2023). Pada profase, kromatin mengalami

kondensasi dan spindle mitosis mulai terbentuk (Rehman *et al*., 2023). Pada prometafase, membran inti terurai dan mikrotubulus mulai berinteraksi dengan kinetokor pada kromosom (Rehman *et al*., 2023). Pada metafase, kromosom tersusun pada bidang ekuator sebelum kromatid saudara dipisahkan pada anafase (Matthews *et al*., 2022; Rehman *et al*., 2023).

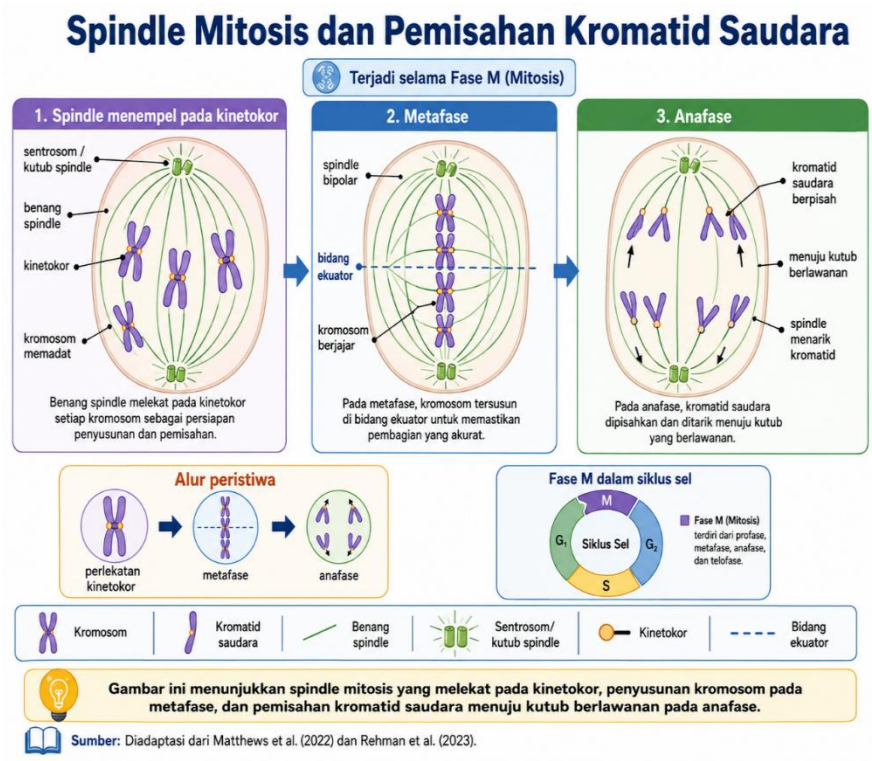


Gambar 2. 10 Tahapan Mitosis Pada Sel Eukariotik
Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024), Matthews *et al*. (2022), dan Rehman *et al*. (2023).

Gambar ini menunjukkan tahapan profase, prometafase, metafase, anafase, dan telofase sebagai rangkaian pemisahan kromosom pada fase M.

Keakuratan mitosis sangat penting karena kesalahan pemisahan kromosom dapat menyebabkan aneuploidi (Matthews *et al*., 2022). Spindle assembly checkpoint berfungsi memastikan semua kromosom telah melekat dengan benar pada spindle sebelum sel

memulai anafase (Matthews *et al*., 2022). Jika checkpoint ini gagal, kromosom dapat tertinggal, salah segregasi, atau menghasilkan ketidakseimbangan genom pada sel anak (Matthews *et al*., 2022). Aneuploidy dan chromosomal instability merupakan ciri yang sering ditemukan pada berbagai kanker (Matthews *et al*., 2022). Dengan demikian, mitosis bukan hanya tahap pembelahan mekanis, tetapi juga tahap kritis dalam menjaga stabilitas genetik antargenerasi sel (Matthews *et al*., 2022; Pluta *et al*., 2024).



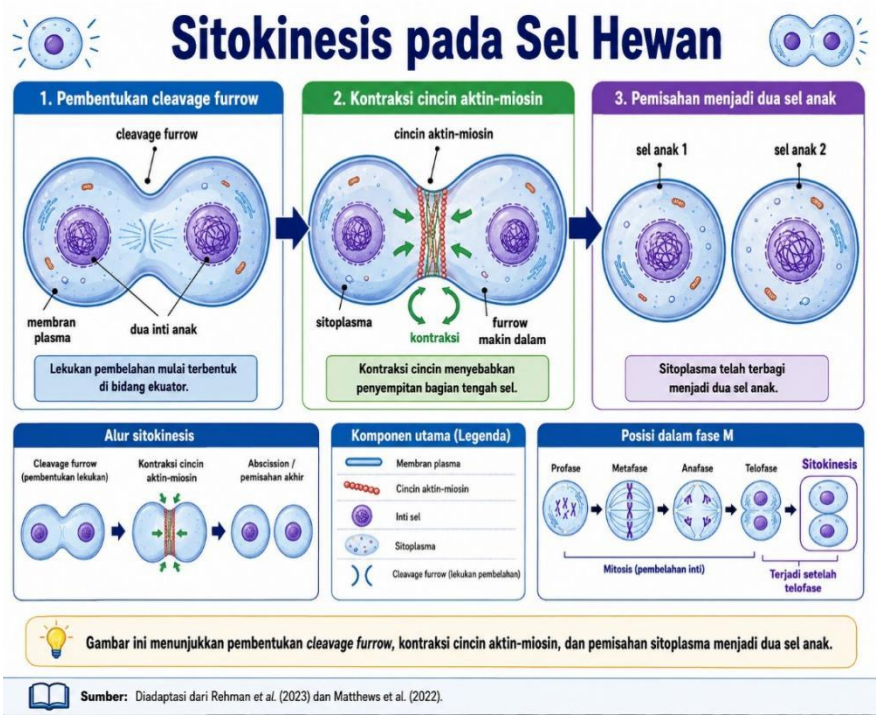
Gambar 2.6. Spindle Mitosis dan Pemisahan Kromatid Saudara

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022) dan Rehman *et al*. (2023).

Gambar ini menunjukkan spindle mitosis yang melekat pada kinetokor, penyusunan kromosom pada metafase, dan pemisahan kromatid saudara menuju kutub berlawanan pada anafase.

2.7 Sitokinesis sebagai Pemisahan Sitoplasma dan Pembentukan Sel Anak

Sitokinesis adalah tahap pembelahan sitoplasma yang menghasilkan dua sel anak secara fisik setelah pembagian kromosom selesai (Rehman *et al*., 2023). Pada sel hewan, sitokinesis terjadi melalui pembentukan cleavage furrow yang dipengaruhi oleh cincin kontraktil aktin-miosin (Rehman *et al*., 2023). Pada akhir telofase, membran inti terbentuk kembali, kromosom mengalami dekondensasi, dan spindle mulai terurai sebelum sel anak terpisah sempurna (Rehman *et al*., 2023). Sitokinesis harus terkoordinasi dengan mitosis agar pembelahan sitoplasma tidak terjadi sebelum kromosom tersusun dan terpisah dengan benar (Matthews *et al*., 2022). Dengan demikian, sitokinesis merupakan tahap akhir yang memastikan pembelahan inti diikuti oleh pemisahan seluler yang tepat (Matthews *et al*., 2022; Rehman *et al*., 2023).



Gambar 2. 11 Sitokinesis Pada Sel Hewan

Sumber: Diadaptasi dari Rehman *et al*. (2023) dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menunjukkan pembentukan cleavage furrow, kontraksi cincin aktin-miosin, dan pemisahan sitoplasma menjadi dua sel anak.

Kegagalan sitokinesis dapat menghasilkan sel binukleat atau poliploid yang memiliki risiko ketidakstabilan genom lebih tinggi (Matthews *et al*., 2022). Sel dengan pembagian sitoplasma yang tidak sempurna dapat mengalami gangguan jumlah kromosom dan perubahan regulasi siklus sel pada putaran berikutnya (Matthews *et al*., 2022). Dalam jaringan normal, kegagalan semacam ini biasanya memicu checkpoint, senescence, atau kematian sel untuk mencegah propagasi genom abnormal (Matthews *et al*., 2022). Dalam kanker, sebagian sel dapat menoleransi ketidakstabilan tersebut dan menggunakannya sebagai sumber variasi genetik yang mendukung evolusi tumor (Matthews *et al*., 2022). Oleh karena itu, sitokinesis memiliki arti penting dalam pemeliharaan arsitektur jaringan dan pencegahan transformasi seluler (Matthews *et al*., 2022).



Gambar 2. 12 Hubungan Mitosis dan Sitokinesis
Sumber: Diadaptasi dari Rehman *et al*. (2023) dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini memperlihatkan bahwa sitokinesis terjadi setelah segregasi kromosom dan harus terkoordinasi dengan telofase untuk menghasilkan dua sel anak yang stabil.

2.8 Transisi antara Resting, Interfase, dan Pembelahan Sel

Transisi dari G0 ke G1 terjadi ketika sel quiescent menerima sinyal aktivasi yang cukup untuk kembali memasuki siklus proliferatif (Khoa *et al*., 2024; O'Connor *et al*., 2025). Transisi dari G1 ke S terjadi ketika sel telah memenuhi syarat pertumbuhan dan siap

menggandakan DNA (Pluta *et al*., 2024; Basu *et al*., 2022). Transisi dari G2 ke M terjadi ketika DNA telah selesai direplikasi, kerusakan DNA telah diperbaiki, dan aktivitas regulator mitotik telah mencapai ambang yang memadai (Tyson & Novák, 2022; Matthews *et al*., 2022). Setiap transisi tersebut dikendalikan oleh jaringan regulator yang bekerja sebagai sistem pengambilan keputusan molekuler (Tyson & Novák, 2022). Oleh karena itu, siklus sel bukan hanya rangkaian fase, tetapi juga jaringan transisi yang menentukan kapan sel harus bergerak maju, berhenti, atau kembali ke keadaan resting (Tyson & Novák, 2022; O'Connor *et al*., 2025).

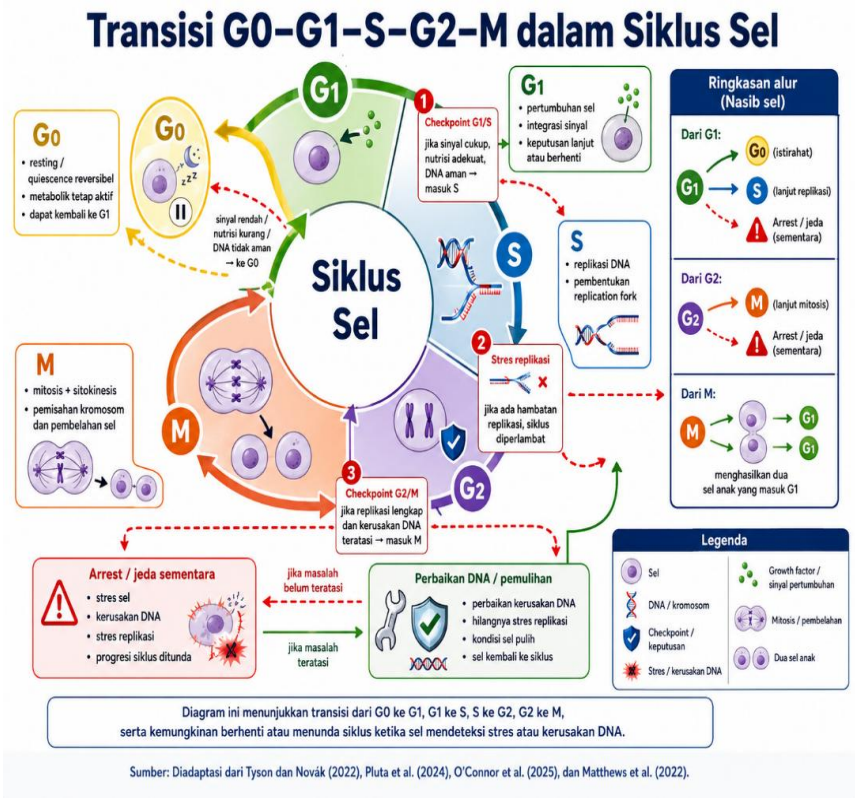
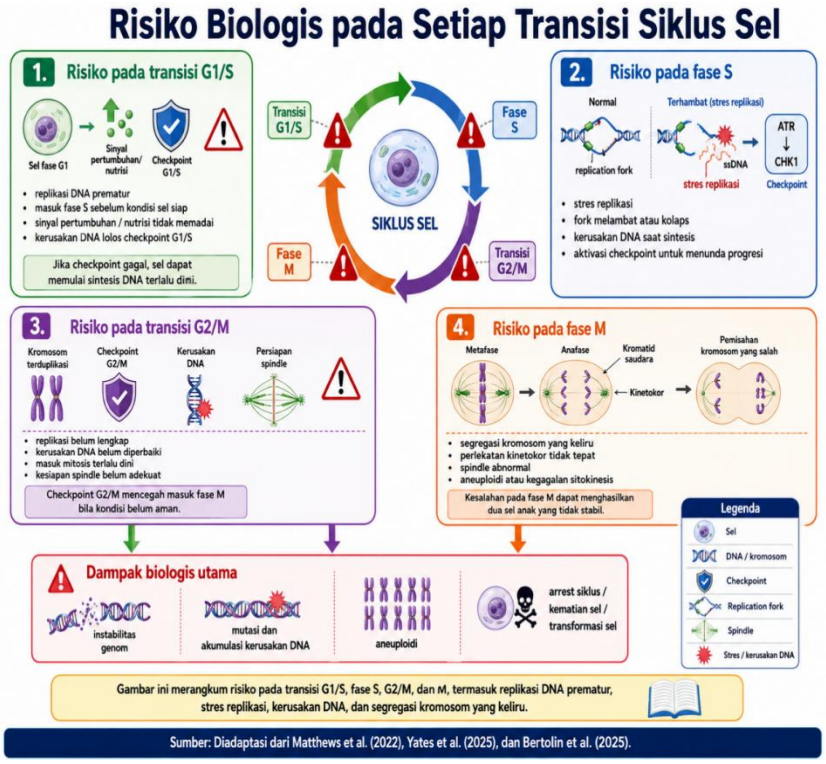


Diagram 2.7. Transisi G0–G1–S–G2–M dalam Siklus Sel

Sumber: Diadaptasi dari Tyson dan Novák (2022), Pluta *et al*. (2024), O'Connor *et al*. (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menunjukkan transisi dari G0 ke G1, G1 ke S, S ke G2, G2 ke M, serta kemungkinan berhenti atau menunda siklus ketika sel mendeteksi stres atau kerusakan DNA.

Regulasi transisi fase penting karena setiap tahap memiliki risiko biologis yang berbeda (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Pada transisi G1/S, risiko utama adalah masuknya sel ke fase replikasi ketika kondisi belum mendukung atau DNA telah rusak (Matthews *et al*., 2022). Pada fase S, risiko utama adalah replication stress yang dapat menyebabkan fork collapse dan akumulasi kerusakan DNA (Yates *et al*., 2025; Bertolin *et al*., 2025). Pada transisi G2/M, risiko utama adalah masuknya sel ke mitosis dengan DNA yang tidak lengkap atau rusak (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Pada fase M, risiko utama adalah kesalahan segregasi kromosom yang dapat menghasilkan aneuploidi (Matthews *et al*., 2022).

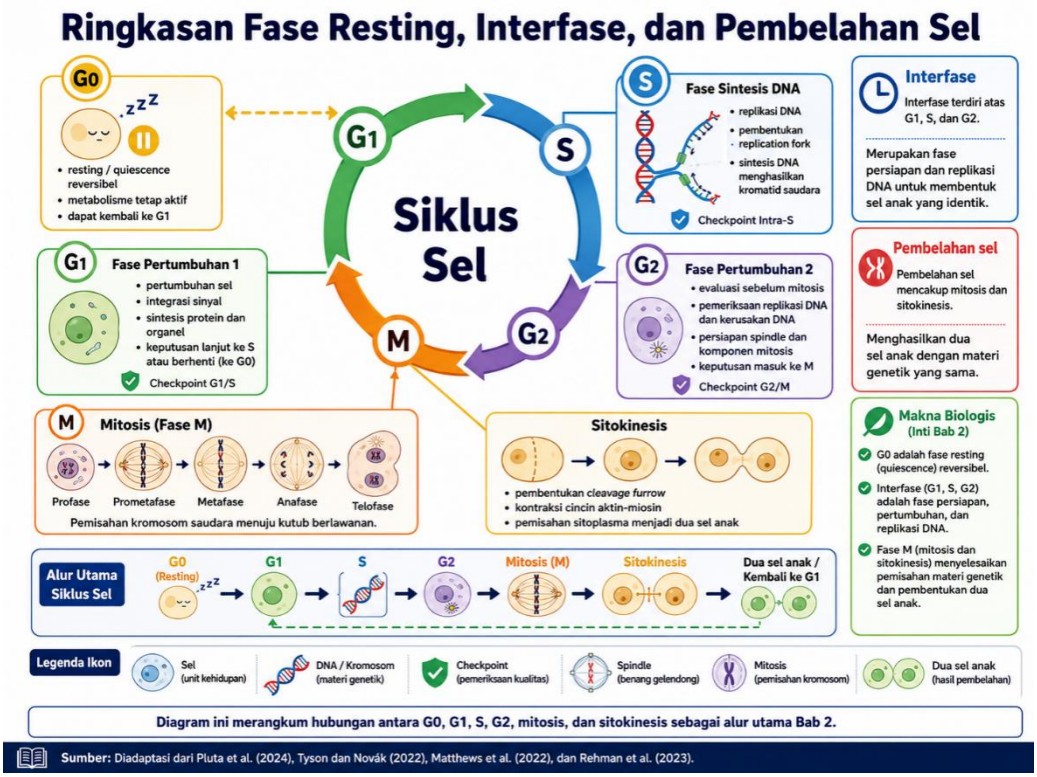


Gambar 2. 13 Risiko Biologis Pada Setiap Transisi Siklus Sel

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Yates *et al*. (2025), dan Bertolin *et al*. (2025).

Gambar ini merangkum risiko pada transisi G1/S, fase S, G2/M, dan M, termasuk replikasi DNA prematur, stres replikasi, kerusakan DNA, dan segregasi kromosom yang keliru.

Bab ini menjelaskan bahwa fase resting, interfase, dan pembelahan sel merupakan tiga keadaan besar yang membentuk kerangka kerja siklus sel eukariotik (Pluta *et al*., 2024). Fase G0 atau resting merupakan keadaan non-proliferatif yang dapat bersifat reversibel pada sel quiescent dan dapat berperan penting dalam pemeliharaan stem cell serta respons jaringan (Khoa *et al*., 2024; Ibneeva *et al*., 2024). Interfase terdiri atas G1, S, dan G2 yang masing-masing berfungsi dalam pertumbuhan, replikasi DNA, dan persiapan pembelahan (Pluta *et al*., 2024). Fase M mencakup mitosis dan sitokinesis yang memastikan pembagian kromosom dan sitoplasma ke dua sel anak (Rehman *et al*., 2023). Keseluruhan proses tersebut dikendalikan oleh sistem pengambilan keputusan molekuler yang menjaga stabilitas genom dan mencegah pembelahan sel yang tidak layak (Tyson & Novák, 2022; Matthews *et al*., 2022).



Gambar 2. 14 Ringkasan Fase Resting, Interfase, dan Pembelahan Sel

Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024), Tyson dan Novák (2022), Matthews *et al*. (2022), dan Rehman *et al*. (2023).

Gambar ini merangkum hubungan antara G0, G1, S, G2, mitosis, dan sitokinesis sebagai alur utama Bab 2.

DAFTAR PUSTAKA

Basu, S., *et al*. (2022). Core control principles of the eukaryotic cell cycle. *Nature*.

Bertolin, A. P., *et al*. (2025). The DNA replication checkpoint prevents replication defects and maintains genome stability. *Molecular Cell*.

Chadha, Y., *et al*. (2024). Eukaryotic cell size regulation and its implications for cell physiology. *Physiological Reviews*.

Elkin, A. M., *et al*. (2025). The critical balance between quiescence and reactivation in neural stem cells. *Biomolecules*.

Ibneeva, L., *et al*. (2024). Dissecting dormancy and quiescence in hematopoietic stem cells. *Frontiers in Hematology*.

Khoa, L. T. P., *et al*. (2024). Quiescence enables unrestricted cell fate in naïve embryonic stem cells. *Nature Communications*.

Matthews, H. K., Bertoli, C., & de Bruin, R. A. M. (2022). Cell cycle control in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 23*, 74–88.

Núñez-Martín, I., *et al*. (2025). S-phase checkpoint protects from aberrant replication fork progression under DNA damage. *Nucleic Acids Research*.

O'Connor, S. A., *et al*. (2025). Classifying cell cycle states and a quiescent-like G0 state. *Nature Communications*.

Pluta, A. J., Studniarek, C., Murphy, S., & Norbury, C. J. (2024). Cyclin-dependent kinases: Masters of the eukaryotic universe. *WIREs RNA, 15*(2), e1816.

Rehman, I., *et al*. (2023). Genetics, mitosis. *StatPearls*.

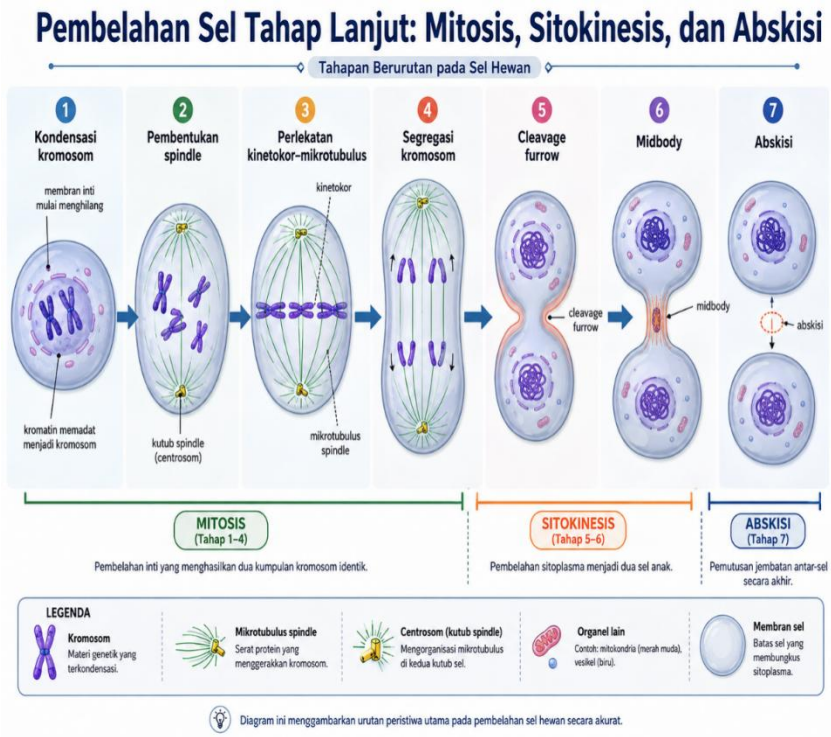
Tyson, J. J., & Novák, B. (2022). Time-keeping and decision-making in the cell cycle. *Interface Focus, 12*(4), 20210075.

Yates, L. A., *et al*. (2025). DNA damage and replication stress checkpoints. *Annual Review of Biochemistry*.

BAB 3
PEMBELAHAN SEL TAHAP LANJUT

3.1 Pendahuluan: Pembelahan Sel Tahap Lanjut sebagai Proses Penjaga Stabilitas Genom

Pembelahan sel tahap lanjut merupakan fase ketika sel tidak lagi hanya mempersiapkan replikasi dan pertumbuhan, tetapi menjalankan proses mekanik dan molekuler untuk memisahkan kromosom, membentuk dua inti anak, dan membagi sitoplasma secara terkoordinasi (Matthews *et al*., 2022). Pada sel eukariotik, pembelahan tahap lanjut terutama mencakup mitosis, sitokinesis, dan abskisi, yang masing-masing membutuhkan pengaturan spasial, temporal, dan mekanik yang sangat presisi (Öztop & Chaigne, 2025). Mitosis bertujuan memastikan kromosom yang telah direplikasi pada fase S dipisahkan secara akurat ke dua sel anak, sedangkan sitokinesis bertujuan membagi sitoplasma dan membran plasma menjadi dua unit seluler terpisah (Matthews *et al*., 2022; Öztop & Chaigne, 2025). Kesalahan pada tahap lanjut pembelahan dapat menghasilkan aneuploidi, chromosomal instability, sel binukleat, poliploidi, atau kerusakan mekanik inti setelah mitosis (Matthews *et al*., 2022; Hervé *et al*., 2025). Oleh sebab itu, pembelahan tahap lanjut tidak dapat dipahami hanya sebagai proses morfologis, melainkan sebagai sistem pengawasan genomik yang menentukan kualitas sel anak setelah siklus sel selesai (Matthews *et al*., 2022; Cirillo *et al*., 2025).



Gambar 3. 1 Pembelahan Sel Tahap Lanjut Sebagai Rangkaian Mitosis, Sitokinesis, dan Abskisi

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al.* (2022), Öztop dan Chaigne (2025), serta Cirillo *et al.* (2025).

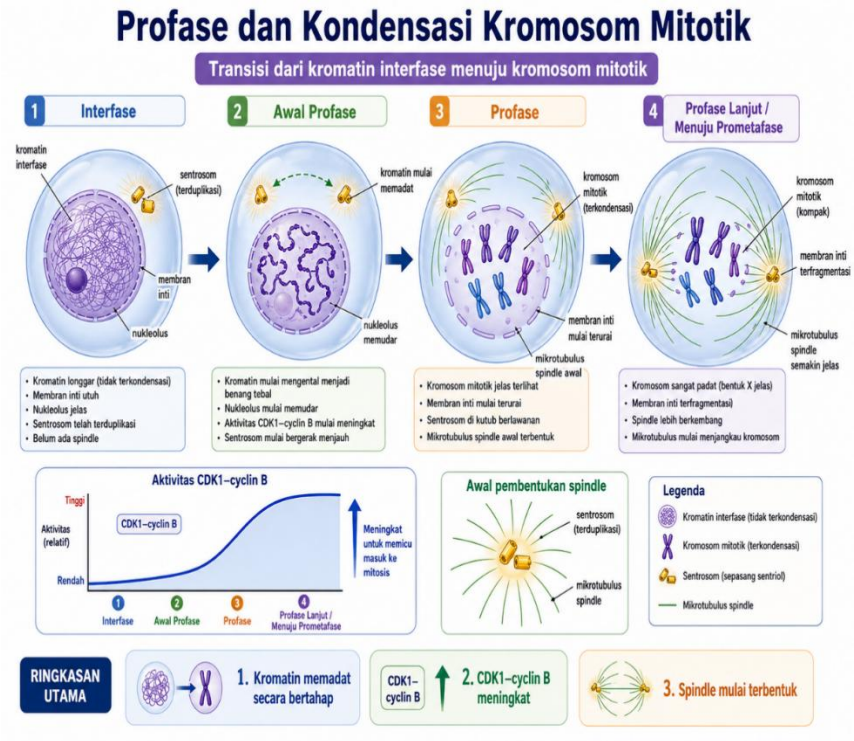
Gambar menunjukkan urutan pembelahan tahap lanjut, mulai dari kondensasi kromosom, pembentukan spindle, perlekatan kinetokor–mikrotubulus, segregasi kromosom, pembentukan cleavage furrow, midbody, hingga abskisi.

Pembelahan sel tahap lanjut memiliki hubungan erat dengan prinsip “faithful chromosome segregation”, yaitu kemampuan sel membagi kromosom secara seimbang kepada dua sel anak (Li *et al.*, 2024). Keseimbangan ini memerlukan tiga syarat utama, yaitu pembentukan spindle bipolar, perlekatan kinetokor–mikrotubulus yang benar, dan aktivasi spindle assembly checkpoint sampai semua kromosom siap memasuki anafase (Li *et al.*, 2024; Pun *et al.*, 2025). Mikrotubulus spindle menghasilkan gaya tarik dan dorong yang membantu mengatur posisi kromosom, menstabilkan perlekatan

kinetokor, dan mendukung pemadaman sinyal checkpoint ketika kromosom telah melekat dengan benar (Bunning *et al*., 2023). Aurora B kinase berperan penting dalam koreksi kesalahan kinetokor–mikrotubulus, terutama ketika kromosom mengalami perlekatan yang tidak menghasilkan tegangan bipolar yang memadai (Li *et al*., 2024; Kong *et al*., 2025). Dengan demikian, pembelahan tahap lanjut adalah hasil koordinasi antara mesin sitoskeletal, sistem checkpoint, regulator proteolisis, dan mekanisme pemisahan membran (Matthews *et al*., 2022; Öztop & Chaigne, 2025).

3.2 Profase: Kondensasi Kromosom dan Awal Pembentukan Spindle

Profase merupakan tahap awal mitosis ketika kromatin mulai mengalami kondensasi menjadi kromosom mitotik yang lebih padat dan dapat dipisahkan secara mekanik (Pluta *et al*., 2024). Kondensasi kromosom penting karena DNA eukariotik sangat panjang dan harus dikemas secara teratur agar dapat dipindahkan tanpa kusut atau patah selama pembelahan (Cirillo *et al*., 2025). Pada tahap ini, aktivitas CDK1–cyclin B meningkat dan membantu memfosforilasi berbagai protein mitotik yang mengatur kondensasi kromosom, reorganisasi sitoskeleton, dan persiapan pembentukan spindle (Pluta *et al*., 2024). Menurut Cirillo *et al*. (2025), kromosom mitotik tidak hanya menjadi muatan genetik pasif, tetapi juga berfungsi sebagai platform yang mengintegrasikan isyarat spasial dan temporal untuk memastikan segregasi yang berhasil. Oleh karena itu, profase menjadi tahap awal yang menentukan apakah kromosom dapat dipisahkan secara akurat pada tahap mitosis berikutnya (Cirillo *et al*., 2025; Matthews *et al*., 2022).



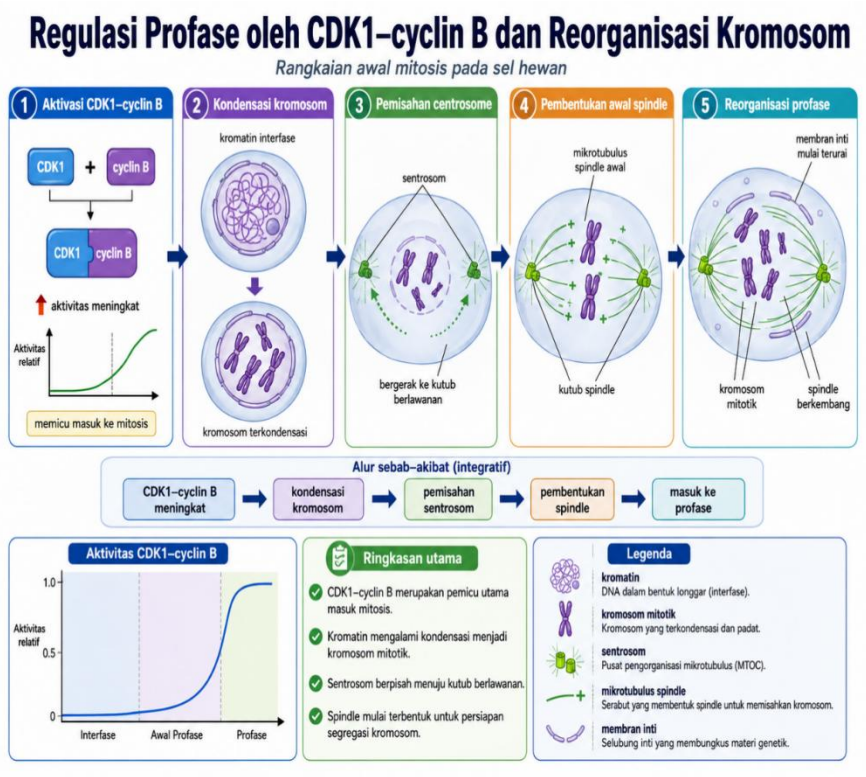
Gambar 3. 2 Profase dan Kondensasi Kromosom Mitotik

Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024), Cirillo *et al*. (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar memperlihatkan kromatin interfase yang mulai mengalami kondensasi menjadi kromosom mitotik, disertai peningkatan aktivitas CDK1–cyclin B dan awal pembentukan spindle.

Pada profase, centrosome yang telah mengalami duplikasi mulai bergerak menjauh untuk membantu membentuk dua kutub spindle (Vukušić *et al*., 2025). Mikrotubulus mengalami peningkatan dinamika sehingga dapat menangkap kromosom melalui kinetokor pada tahap berikutnya (Bunning *et al*., 2023). Kesiapan spindle sejak profase penting karena spindle bipolar yang tidak terbentuk dengan benar dapat menyebabkan kesalahan orientasi kromosom pada prometafase dan metafase (Li *et al*., 2024). Pada banyak sel hewan, reorganisasi sitoskeleton selama profase juga membantu perubahan

bentuk sel sehingga pembelahan dapat berlangsung dengan orientasi yang sesuai terhadap jaringan (Matthews *et al*., 2022). Dengan demikian, profase merupakan tahap koordinasi awal antara kromosom, centrosome, mikrotubulus, dan regulator mitosis (Cirillo *et al*., 2025; Vukušić *et al*., 2025).



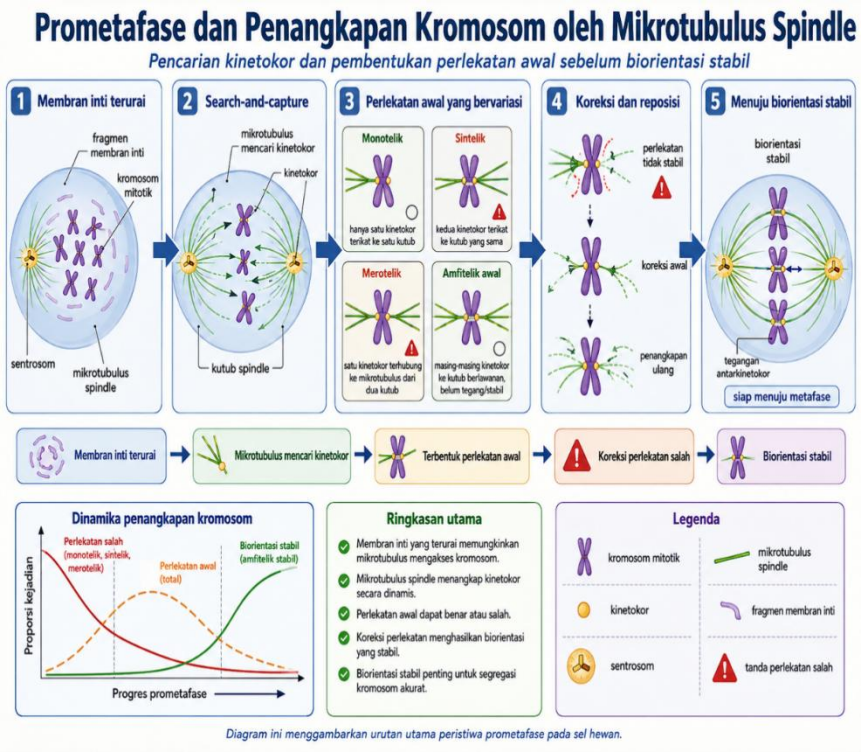
Gambar 3. 3 Regulasi Profase oleh CDK1–cyclin B dan Reorganisasi Kromosom

Sumber: Diadaptasi dari Pluta *et al*. (2024), Cirillo *et al*. (2025), dan Vukušić *et al*. (2025).

Gambar menunjukkan peningkatan aktivitas CDK1–cyclin B, kondensasi kromosom, pemisahan centrosome, dan pembentukan awal spindle sebagai rangkaian awal mitosis.

3.3 Prometafase: Disintegrasi Membran Inti dan Penangkapan Kromosom oleh Spindle

Prometafase merupakan tahap ketika membran inti terurai dan mikrotubulus spindle mulai memperoleh akses langsung ke kinetokor kromosom (Li *et al*., 2024). Kinetokor adalah kompleks protein besar yang terbentuk pada sentromer dan berfungsi sebagai tempat perlekatan utama antara kromosom dan mikrotubulus spindle (Li *et al*., 2024). Perlekatan kinetokor–mikrotubulus merupakan salah satu peristiwa paling penting dalam mitosis karena menentukan apakah kromatid saudara akan ditarik ke kutub yang berlawanan secara seimbang (Li *et al*., 2024; Bunning *et al*., 2023). Pada tahap awal prometafase, perlekatan kinetokor dapat bersifat lateral atau end-on, dan proses ini memerlukan koreksi berulang sampai kromosom memperoleh biorientasi yang benar (Polley *et al*., 2023; Li *et al*., 2024). Oleh karena itu, prometafase adalah tahap eksplorasi dan seleksi perlekatan, bukan sekadar tahap transisi pasif menuju metafase (Li *et al*., 2024; Bunning *et al*., 2023).



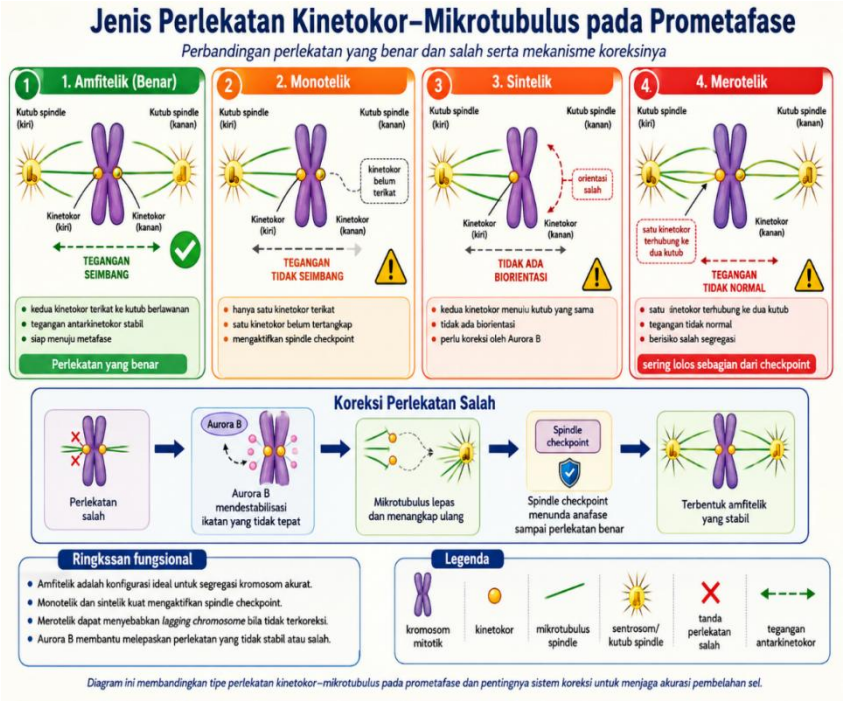
Gambar 3. 4 Prometafase dan Penangkapan Kromosom oleh Mikrotubulus Spindle

Sumber: Diadaptasi dari Li *et al*. (2024), Polley *et al*. (2023), dan Bunning *et al*. (2023).

Gambar menunjukkan membran inti yang terurai, mikrotubulus spindle yang mencari kinetokor, serta variasi awal perlekatan kinetokor–mikrotubulus sebelum terbentuk biorientasi yang stabil.

Pada prometafase, kesalahan perlekatan dapat berupa monotelic attachment, syntelic attachment, atau merotelic attachment (Li *et al*., 2024). Monotelic attachment terjadi ketika hanya satu kinetokor melekat pada mikrotubulus, sedangkan syntelic attachment terjadi ketika kedua kinetokor saudara melekat ke kutub spindle yang sama (Li *et al*., 2024). Merotelic attachment terjadi ketika satu kinetokor terhubung ke mikrotubulus dari dua kutub berbeda, dan keadaan ini berbahaya karena dapat lolos dari checkpoint bila tegangan tampak cukup (Li *et al*., 2024; Matthews *et al*., 2022). Aurora B kinase membantu mendestabilkan perlekatan yang salah sehingga kinetokor

memperoleh kesempatan untuk membentuk perlekatan baru yang benar (Kong *et al*., 2025; Li *et al*., 2024). Dengan demikian, prometafase merupakan tahap koreksi aktif yang menentukan kualitas segregasi kromosom pada anafase (Li *et al*., 2024; Kong *et al*., 2025).



Gambar 3. 5 Jenis Perlekatan Kinetokor–Mikrotubulus Pada Prometafase

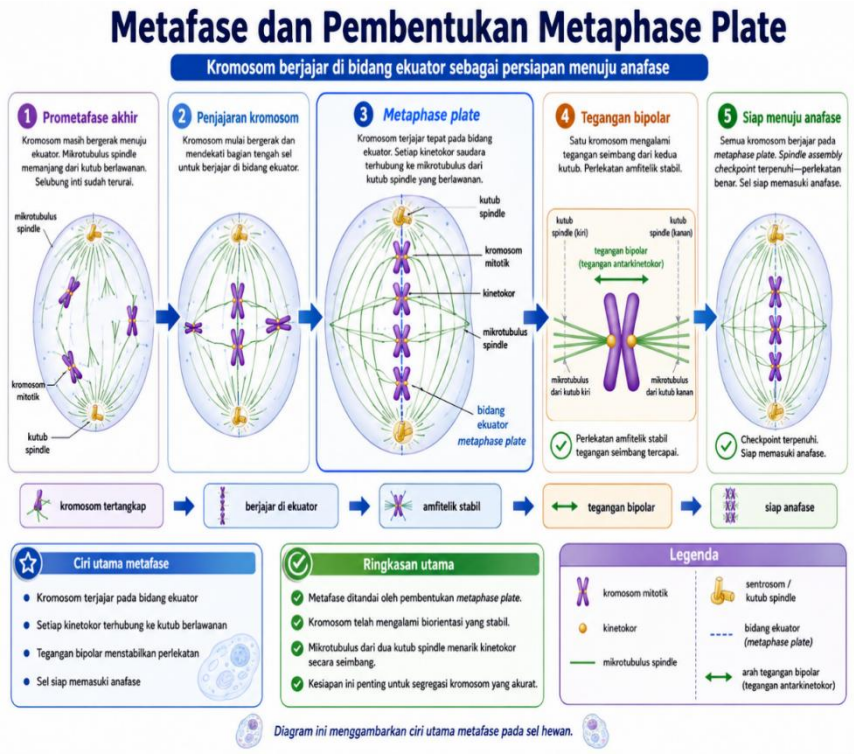
Sumber: Diadaptasi dari Li *et al*. (2024), Kong *et al*. (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar membandingkan amphitelic attachment yang benar dengan monotelic, syntelic, dan merotelic attachment yang memerlukan koreksi oleh sistem Aurora B dan spindle checkpoint.

3.4 Metafase: Biorientasi Kromosom dan Pembentukan Metaphase Plate

Metafase adalah tahap ketika kromosom tersusun pada bidang ekuator sel dan setiap pasangan kinetokor saudara idealnya telah melekat ke mikrotubulus dari kutub spindle yang berlawanan (Li *et*

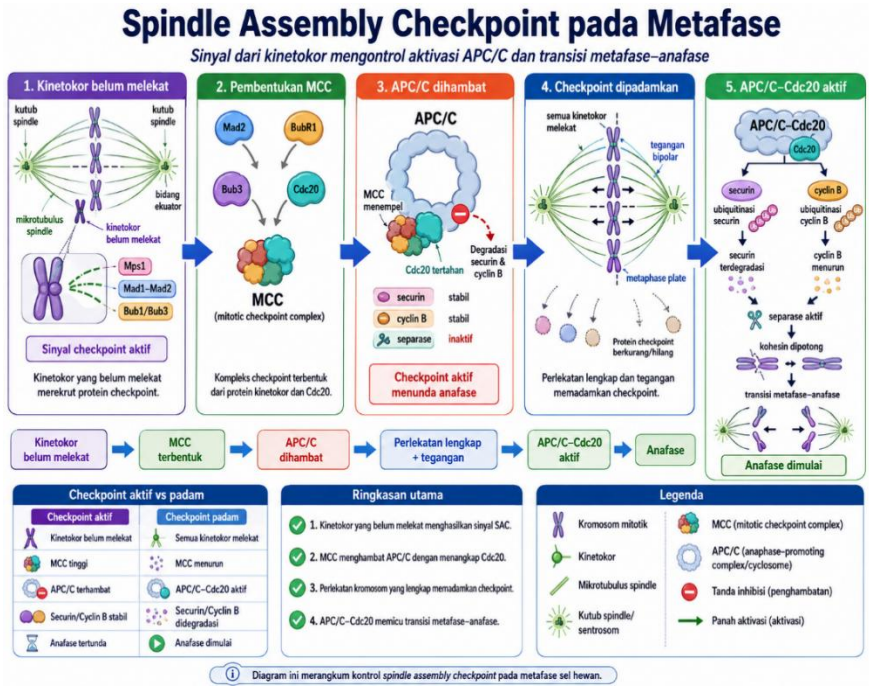
al., 2024). Susunan kromosom pada metaphase plate menunjukkan bahwa gaya tarik dari dua kutub spindle telah mencapai keseimbangan mekanik (Bunning *et al*., 2023). Menurut Bunning *et al*. (2023), tegangan yang dihasilkan oleh mikrotubulus membantu menstabilkan perlekatan kinetokor dan berkontribusi pada pemadaman sinyal spindle assembly checkpoint. Tegangan pada kinetokor juga membantu membedakan perlekatan benar dari perlekatan salah karena perlekatan bipolar menghasilkan konfigurasi mekanik yang lebih stabil (Li *et al*., 2024; Bunning *et al*., 2023). Dengan demikian, metafase merupakan tahap verifikasi mekanik sebelum sel mengambil keputusan irreversible untuk memasuki anafase (Matthews *et al*., 2022; Pun *et al*., 2025).



Gambar 3. 6 Metafase dan Pembentukan Metaphase Plate
Sumber: Diadaptasi dari Li *et al*. (2024), Bunning *et al*. (2023), dan Pun *et al*. (2025).

Gambar memperlihatkan kromosom yang tersusun pada bidang ekuator, kinetokor yang melekat pada mikrotubulus dari dua kutub spindle, dan tegangan bipolar sebagai tanda kesiapan menuju anafase.

Metafase dikendalikan oleh spindle assembly checkpoint yang mencegah anafase sampai semua kinetokor telah melekat secara benar pada spindle (Pun *et al*., 2025). Spindle assembly checkpoint bekerja dengan menghambat aktivitas anaphase-promoting complex/cyclosome melalui mitotic checkpoint complex sampai kondisi perlekatan kromosom memadai (Sitry-Shevah *et al*., 2024). Cdc20 memiliki peran ganda karena diperlukan untuk aktivasi APC/C dan juga terlibat dalam pengaturan checkpoint melalui interaksi dengan komponen checkpoint (Zhang *et al*., 2024). Jika semua kromosom telah biorientasi, sinyal checkpoint melemah sehingga APC/C dapat aktif dan memicu degradasi securin serta cyclin B (Zhang *et al*., 2024; Sitry-Shevah *et al*., 2024). Aktivasi APC/C menjadi langkah molekuler utama yang menghubungkan keberhasilan metafase dengan permulaan anafase (Zhang *et al*., 2024).



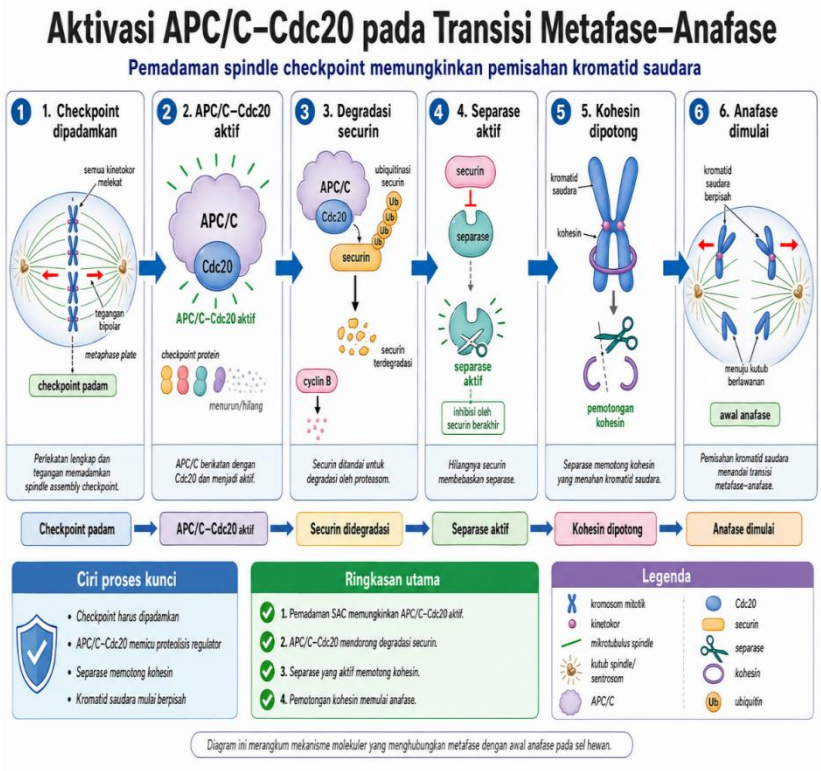
Gambar 3. 7 ***Spindle Assembly Checkpoint Pada Metafase***

Sumber: Diadaptasi dari Pun *et al*. (2025), Sitry-Shevah *et al*. (2024), dan Zhang *et al*. (2024).

Gambar menunjukkan kinetokor yang belum melekat menghasilkan sinyal checkpoint, mitotic checkpoint complex menghambat APC/C, dan pemadaman checkpoint memungkinkan APC/C–Cdc20 memicu transisi metafase–anafase.

3.5 Transisi Metafase–Anafase: Aktivasi APC/C dan Pemisahan Kromatid Saudara

Transisi metafase–anafase merupakan titik kritis karena sel mulai memisahkan kromatid saudara yang sebelumnya ditahan oleh kompleks kohesin (Matthews *et al*., 2022). Pemisahan ini terjadi setelah APC/C–Cdc20 mengarahkan degradasi securin, sehingga separase dapat aktif dan memotong kohesin (Zhang *et al*., 2024). APC/C juga mendorong degradasi cyclin B sehingga aktivitas CDK1 menurun dan sel dapat bergerak menuju keluarnya mitosis (Zhang *et al*., 2025). Menurut Sitry-Shevah *et al*. (2024), pengaturan interaksi Cdc20 dengan APC/C dan mitotic checkpoint complex penting untuk memastikan bahwa aktivasi APC/C hanya terjadi setelah checkpoint terpenuhi. Oleh karena itu, transisi metafase–anafase adalah titik irreversible yang membutuhkan integrasi antara status kinetokor, sinyal checkpoint, proteolisis, dan perubahan gaya mekanik spindle (Sitry-Shevah *et al*., 2024; Zhang *et al*., 2024).



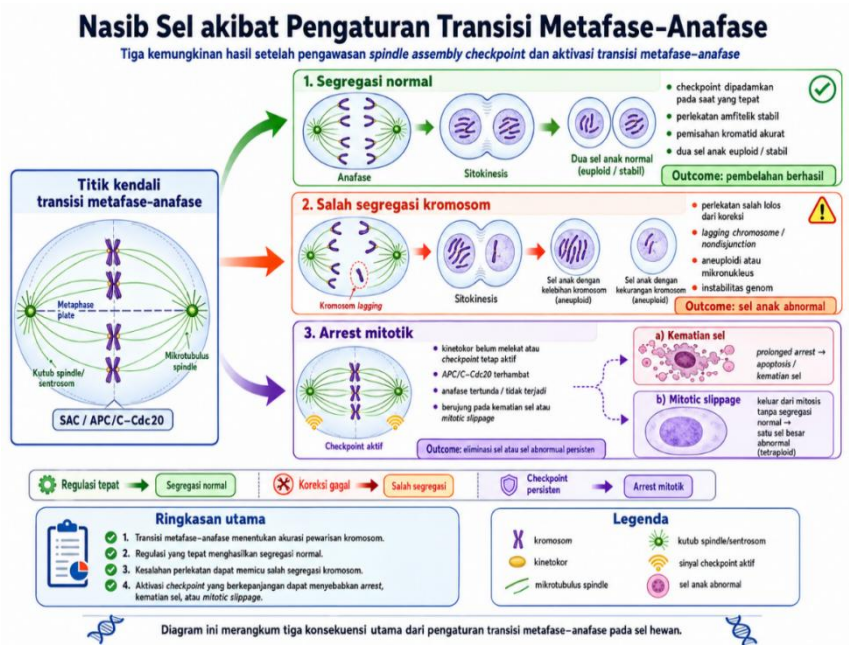
Gambar 3. 8 Aktivasi APC/C–Cdc20 Pada Transisi Metafase–Anafase

Sumber: Diadaptasi dari Zhang *et al*. (2024), Sitry-Shevah *et al*. (2024), dan Zhang *et al*. (2025).

Gambar memperlihatkan pemadaman spindle checkpoint, aktivasi APC/C–Cdc20, degradasi securin, aktivasi separase, pemotongan kohesin, dan awal pemisahan kromatid saudara.

Keterlambatan atau percepatan transisi metafase–anafase dapat menyebabkan konsekuensi serius bagi stabilitas genom (Matthews *et al*., 2022). Jika anafase dimulai terlalu cepat, kromosom yang belum melekat dengan benar dapat salah segregasi (Pun *et al*., 2025). Jika checkpoint terlalu lama aktif, sel dapat mengalami mitotic arrest yang dapat berakhir pada kematian sel, slippage, atau keadaan pascamitosis abnormal (Matthews *et al*., 2022). Dalam konteks kanker, sistem ini menarik sebagai target terapi karena sel tumor yang mengalami chromosomal instability sering memiliki ketergantungan

khusus pada mekanisme checkpoint mitosis (Lima *et al*., 2025). Dengan demikian, transisi metafase–anafase merupakan titik biologis yang relevan untuk memahami fisiologi pembelahan normal dan pengembangan terapi antimitotik (Matthews *et al*., 2022; Lima *et al*., 2025).



Gambar 3. 9 Nasib Sel Akibat Pengaturan Transisi Metafase–Anafase

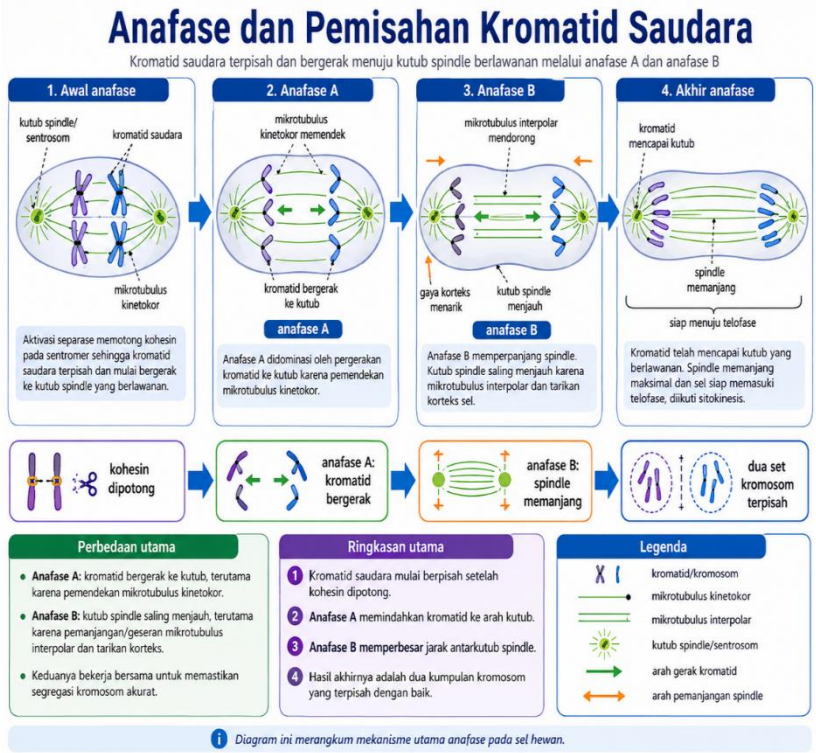
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Pun *et al*. (2025), dan Lima *et al*. (2025).

Gambar menunjukkan tiga kemungkinan akibat pengaturan transisi metafase–anafase, yaitu segregasi normal, salah segregasi kromosom, atau arrest mitotik yang berujung pada kematian sel atau mitotic slippage.

3.6 Anafase: Segregasi Kromatid Saudara ke Kutub Berlawanan

Anafase adalah tahap ketika kromatid saudara yang telah terpisah ditarik menuju dua kutub spindle yang berlawanan (Matthews *et al*., 2022). Anafase biasanya dibagi menjadi anafase A

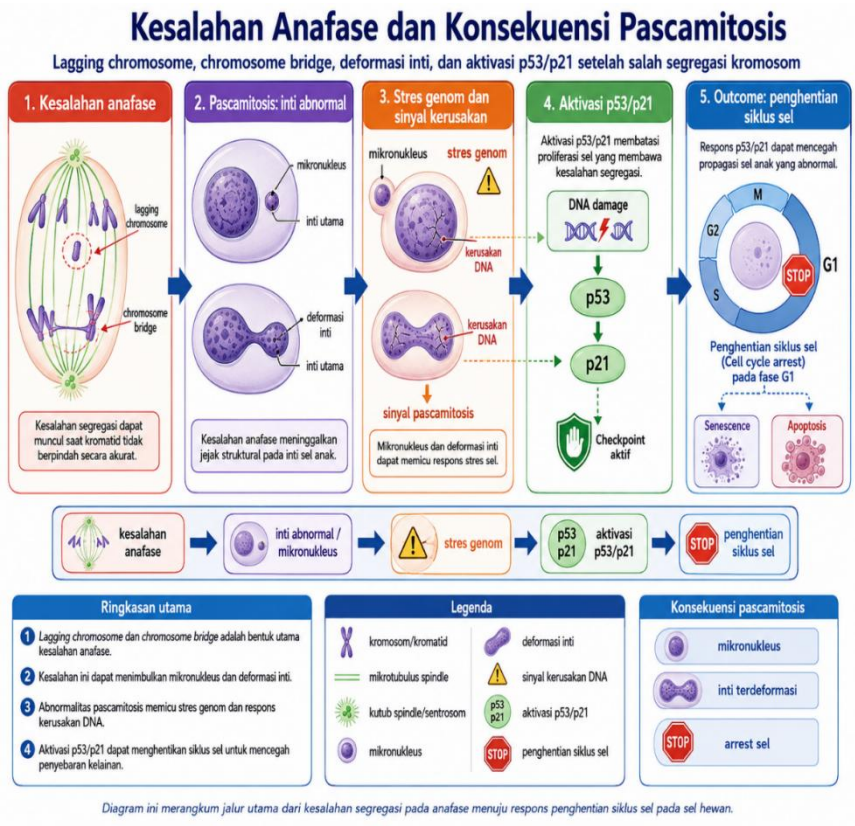
dan anafase B, dengan anafase A melibatkan pemendekan mikrotubulus kinetokor dan anafase B melibatkan pemisahan kutub spindle (Bunning *et al*., 2023). Mikrotubulus menghasilkan gaya mekanik yang membantu menarik kromosom sekaligus mempertahankan organisasi spindle selama pemisahan (Bunning *et al*., 2023). Keberhasilan anafase sangat bergantung pada kualitas perlekatan yang telah dibentuk sejak prometafase dan dimatangkan pada metafase (Li *et al*., 2024). Dengan demikian, anafase merupakan hasil akhir dari proses koreksi, pengawasan, dan verifikasi kromosom pada tahap sebelumnya (Li *et al*., 2024; Pun *et al*., 2025).



Gambar 3. 10 Anafase dan Pemisahan Kromatid Saudara
Sumber: Diadaptasi dari Bunning *et al*. (2023), Li *et al*. (2024), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar menunjukkan kromatid saudara yang telah terpisah dan bergerak menuju kutub spindle berlawanan melalui kontribusi anafase A dan anafase B.

Kesalahan anafase dapat berupa lagging chromosome, chromosome bridge, atau fragmentasi kromosom (Matthews *et al*., 2022). Lagging chromosome sering muncul akibat merotelic attachment yang tidak terkoreksi sebelum anafase (Li *et al*., 2024). Chromosome bridge dapat terjadi ketika kromatid tidak terpisah sempurna atau terdapat hubungan DNA yang belum terselesaikan (Matthews *et al*., 2022). Hervé *et al*. (2025) menunjukkan bahwa kesalahan segregasi kromosom dapat menyebabkan deformasi inti, perubahan mekanik inti, dan aktivasi cepat jalur p53/p21 setelah keluar dari mitosis. Temuan tersebut menunjukkan bahwa konsekuensi kesalahan anafase tidak berhenti pada pemisahan kromosom, tetapi dapat berlanjut ke respons pascamitosis yang menentukan nasib sel anak (Hervé *et al*., 2025; Matthews *et al*., 2022).

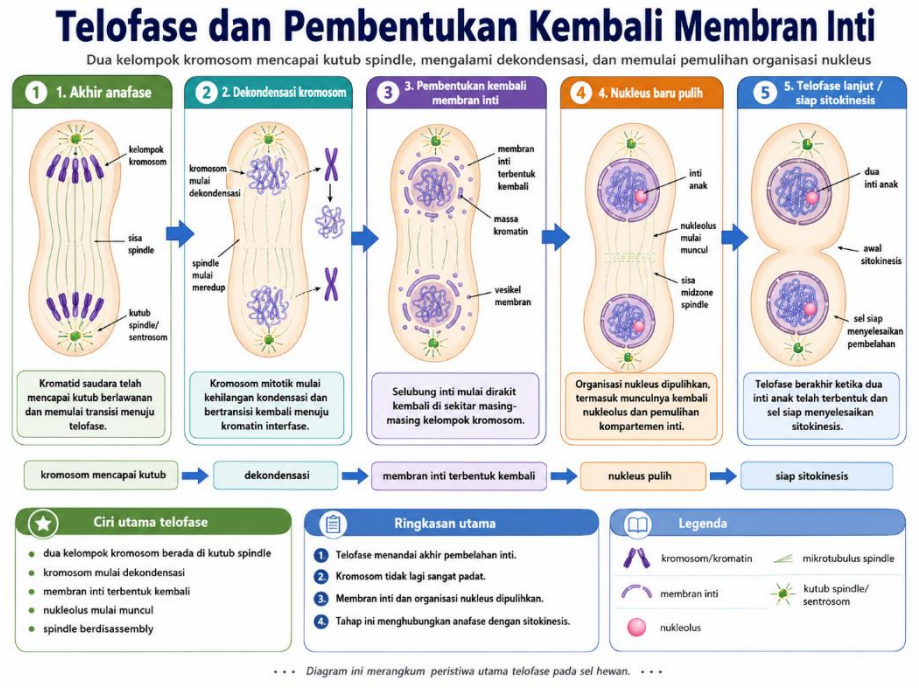


Gambar 3. 11 Kesalahan Anafase dan Konsekuensi Pascamitosis
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Li *et al*. (2024), dan Hervé *et al*. (2025).

Gambar menunjukkan lagging chromosome, chromosome bridge, deformasi inti, aktivasi p53/p21, dan kemungkinan penghentian siklus sel setelah kesalahan segregasi.

3.7 Telofase: Pembentukan Kembali Inti dan Dekondensasi Kromosom

Telofase merupakan tahap ketika kromosom yang telah mencapai kutub mulai mengalami dekondensasi dan membran inti terbentuk kembali di sekitar dua set kromosom anak (Matthews *et al*., 2022). Penurunan aktivitas CDK1 setelah degradasi cyclin B membantu membalikkan berbagai modifikasi mitotik sehingga sel dapat keluar dari keadaan mitosis (Zhang *et al*., 2025). Pembentukan kembali envelope inti penting karena kromosom harus dikemas kembali dalam struktur nukleus yang mampu mendukung transkripsi, replikasi berikutnya, dan organisasi genom pascamitosis (Cirillo *et al*., 2025). Kegagalan pembentukan kembali inti dapat menyebabkan inti abnormal, micronuclei, atau kerusakan DNA pascamitosis (Hervé *et al*., 2025). Oleh sebab itu, telofase menjadi tahap rekonstruksi nukleus dan pemulihan organisasi seluler setelah segregasi kromosom (Hervé *et al*., 2025; Cirillo *et al*., 2025).

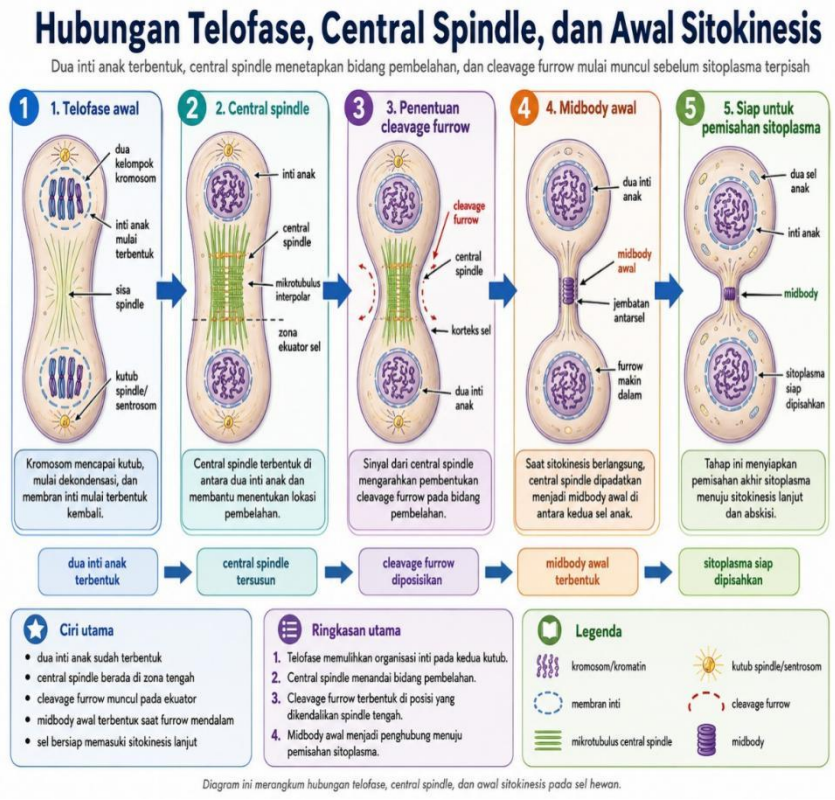


Gambar 3. 12 Telofase dan Pembentukan Kembali Membran Inti

Sumber: Diadaptasi dari Cirillo *et al*. (2025), Hervé *et al*. (2025), dan Zhang *et al*. (2025).

Gambar menunjukkan dua kelompok kromosom di kutub spindle, dekondensasi kromosom, pembentukan kembali membran inti, dan awal pemulihan organisasi nukleus.

Pada telofase, sel mulai mengubah orientasi dari pemisahan kromosom menuju pemisahan sitoplasma (Öztop & Chaigne, 2025). Mikrotubulus spindle yang tersisa berkontribusi pada pembentukan central spindle dan midbody yang akan mengarahkan sitokinesis (Öztop & Chaigne, 2025). Penurunan aktivitas CDK1 membantu aktivasi program keluar mitosis dan memfasilitasi transisi menuju akhir pembelahan (Zhang *et al*., 2025). Pemulihan struktur inti juga harus dikoordinasikan dengan pembentukan cleavage furrow agar pembagian sitoplasma sesuai dengan pembagian kromosom (Matthews *et al*., 2022; Öztop & Chaigne, 2025). Dengan demikian, telofase adalah tahap penghubung antara segregasi kromosom dan sitokinesis akhir (Matthews *et al*., 2022; Öztop & Chaigne, 2025).



Gambar 3. 13 Hubungan Telofase, Central Spindle, dan Awal Sitokinesis

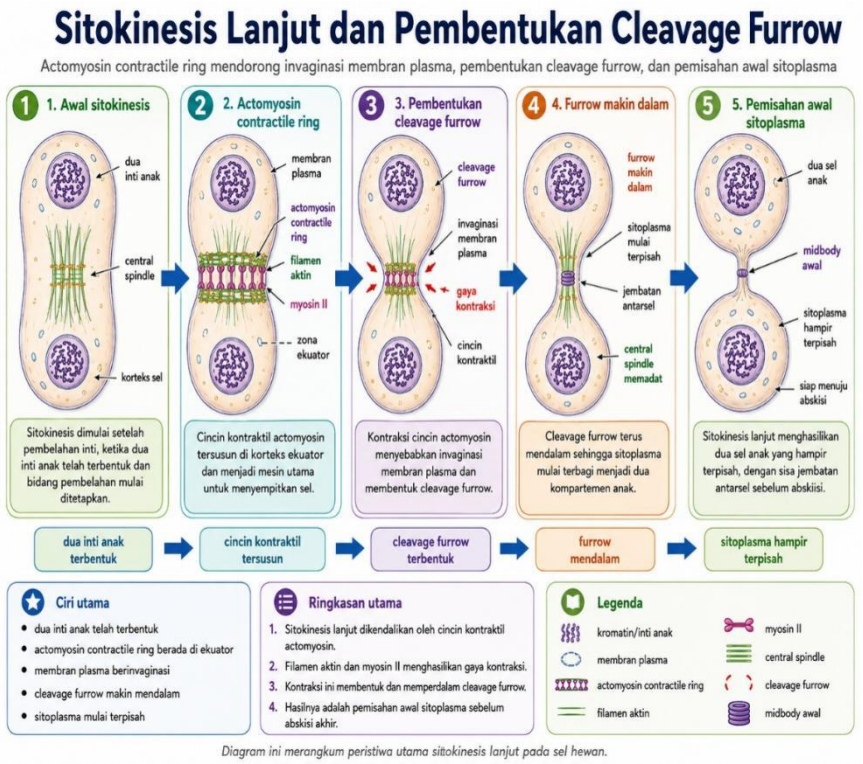
Sumber: Diadaptasi dari Öztop dan Chaigne (2025), Matthews *et al*. (2022), dan Zhang *et al*. (2025).

Gambar menunjukkan terbentuknya dua inti anak, central spindle, midbody awal, dan posisi cleavage furrow sebagai persiapan pemisahan sitoplasma.

3.8 Sitokinesis Lanjut: Cincin Kontraktil, *Cleavage Furrow,* dan *Midbody*

Sitokinesis merupakan proses pemisahan sitoplasma yang terjadi setelah segregasi kromosom dan berakhir dengan terbentuknya dua sel anak yang terpisah secara fisik (Öztop & Chaigne, 2025). Pada sel hewan, sitokinesis dimulai melalui pembentukan actomyosin contractile ring di daerah ekuator sel (Öztop & Chaigne, 2025). Cincin kontraktil menghasilkan gaya yang

menarik membran plasma ke dalam sehingga terbentuk cleavage furrow (Öztop & Chaigne, 2025). Proses ini harus disesuaikan dengan posisi spindle agar pembelahan sitoplasma terjadi di antara dua kelompok kromosom, bukan memotong materi genetik (Matthews *et al*., 2022). Dengan demikian, sitokinesis lanjut adalah proses mekanik yang harus dikoordinasikan dengan informasi spasial dari spindle mitosis (Matthews *et al*., 2022; Öztop & Chaigne, 2025).

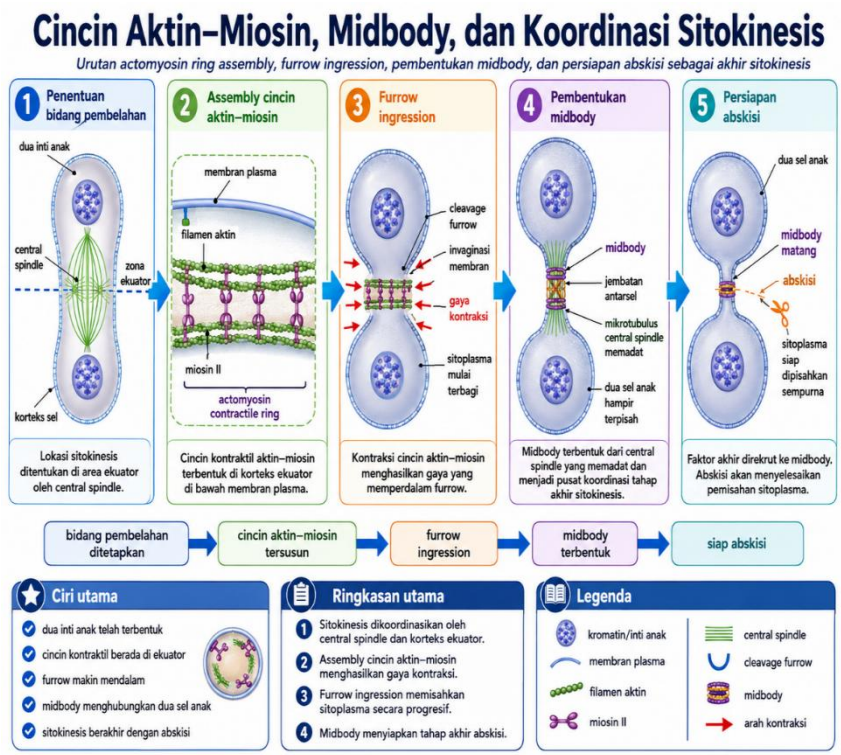


Gambar 3. 14 Sitokinesis Lanjut dan Pembentukan *Cleavage Furrow*
Sumber: Diadaptasi dari Öztop dan Chaigne (2025), Matthews *et al*. (2022), dan Foltman *et al*. (2024).

Gambar menunjukkan actomyosin contractile ring, invaginasi membran plasma, pembentukan cleavage furrow, dan pemisahan awal sitoplasma.

Midbody terbentuk pada jembatan antar sel yang masih menghubungkan dua sel anak setelah cleavage furrow menutup sebagian besar sitoplasma (Öztop & Chaigne, 2025). Struktur ini

berfungsi sebagai platform organisasi untuk protein abskisi dan koordinasi pemutusan akhir jembatan sitoplasma (Öztop & Chaigne, 2025). Rezig *et al*. (2024) menekankan bahwa pada model ragi fisi, cincin aktin–miosin dan septasi harus dikoordinasikan agar sitokinesis berlangsung tepat. Foltman *et al*. (2024) menjelaskan bahwa gangguan pembentukan actomyosin ring dapat mengganggu pembelahan dan menghasilkan sel dengan stabilitas genetik yang buruk. Dengan demikian, sitokinesis lanjut tidak hanya memisahkan sitoplasma, tetapi juga memastikan bahwa dua sel anak memperoleh organisasi struktural yang layak setelah pembelahan (Foltman *et al*., 2024; Öztop & Chaigne, 2025).



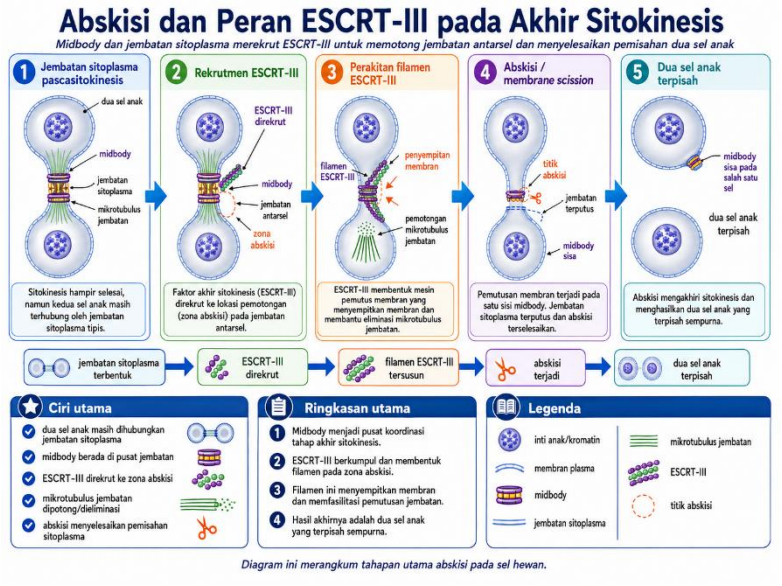
Gambar 3. 15 Cincin Aktin–Miosin, Midbody, dan Koordinasi Sitokinesis

Sumber: Diadaptasi dari Öztop dan Chaigne (2025), Rezig *et al*. (2024), dan Foltman *et al*. (2024).

Gambar menunjukkan urutan actomyosin ring assembly, furrow ingression, pembentukan midbody, dan persiapan abskisi sebagai akhir sitokinesis.

3.9 Abskisi: Pemutusan Akhir Jembatan Sitoplasma

Abskisi merupakan tahap akhir sitokinesis ketika jembatan sitoplasma yang menghubungkan dua sel anak diputus secara permanen (Öztop & Chaigne, 2025). Tahap ini memerlukan rekrutmen kompleks ESCRT-III yang berperan dalam penyempitan dan pemutusan membran pada daerah dekat midbody (Öztop & Chaigne, 2025). Menurut Öztop dan Chaigne (2025), abskisi bukan hanya pemotongan mekanik sederhana, tetapi memerlukan koordinasi antara tegangan mekanik, mikrotubulus jembatan, ESCRT-III, dan regulasi waktu. Jika abskisi terjadi terlalu cepat, sel berisiko memutus jembatan sebelum kromosom tertinggal atau DNA bridge terselesaikan (Öztop & Chaigne, 2025; Matthews *et al*., 2022). Oleh karena itu, abskisi merupakan titik pengawasan akhir yang memastikan dua sel anak benar-benar siap dipisahkan (Öztop & Chaigne, 2025).

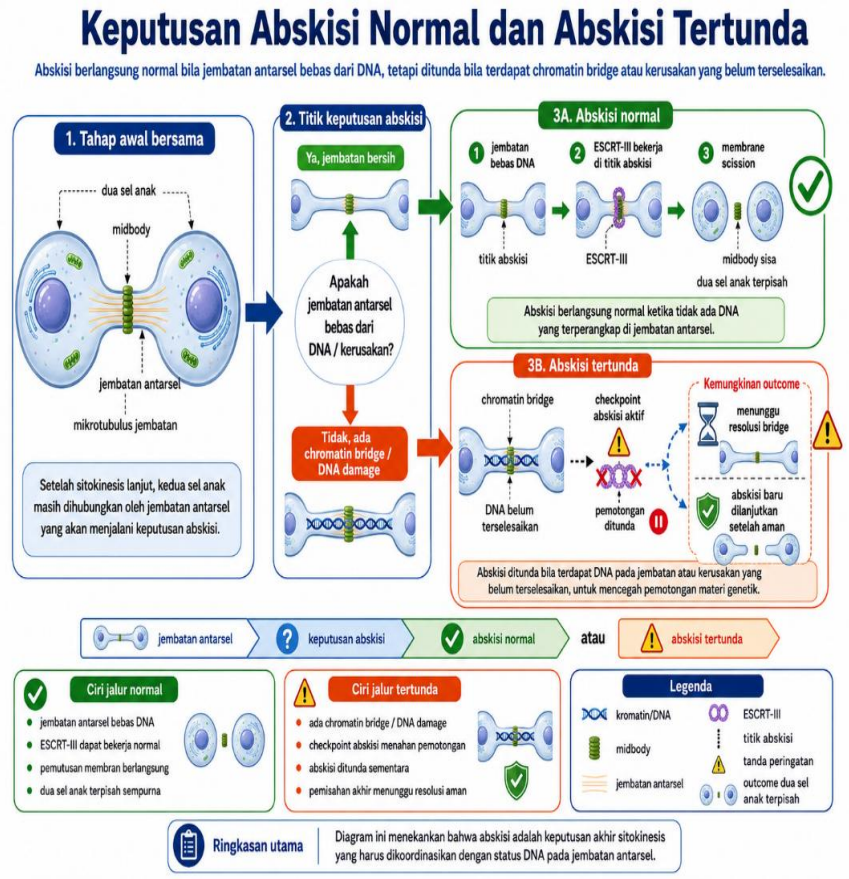


Gambar 3. 16 Abskisi dan Peran ESCRT-III pada Akhir Sitokinesis

Sumber: Diadaptasi dari Öztop dan Chaigne (2025), Sitry-Shevah *et al*. (2024), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar menunjukkan midbody, jembatan sitoplasma, rekrutmen ESCRT-III, pemotongan mikrotubulus jembatan, dan pemisahan akhir dua sel anak.

Abskisi harus ditunda ketika terdapat chromatin bridge atau kerusakan yang belum terselesaikan di daerah jembatan antar sel (Matthews *et al*., 2022; Öztop & Chaigne, 2025). Mekanisme penundaan ini berperan mencegah pemotongan DNA yang dapat menyebabkan kerusakan genom berat pada sel anak (Matthews *et al*., 2022). Studi tentang mekanika abskisi menunjukkan bahwa gaya tarik antar sel dapat memengaruhi waktu dan mekanisme pemutusan jembatan sitoplasma (Öztop & Chaigne, 2025). Ketidaksempurnaan abskisi dapat menghasilkan sel binukleat, tetraploid, atau sel dengan kerusakan kromosom yang meningkatkan risiko instabilitas genom (Matthews *et al*., 2022; Foltman *et al*., 2024). Dengan demikian, abskisi merupakan tahap akhir yang sangat penting dalam menjaga kualitas hasil pembelahan sel (Matthews *et al*., 2022; Öztop & Chaigne, 2025).



Gambar 3. 17 Keputusan Abskisi Normal dan Abskisi Tertunda

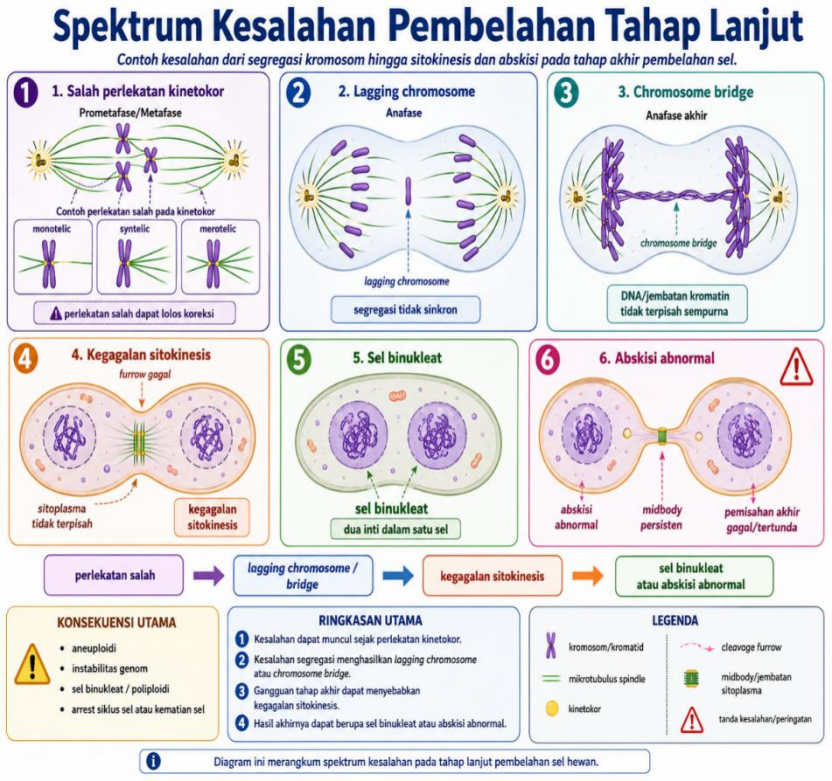
Sumber: Diadaptasi dari Öztop dan Chaigne (2025), Matthews *et al*. (2022), dan Foltman *et al*. (2024).

Gambar menunjukkan abskisi normal ketika jembatan antar sel bebas dari DNA, serta abskisi tertunda ketika terdapat chromatin bridge atau kerusakan yang belum terselesaikan.

3.10 Kesalahan Pembelahan Tahap Lanjut dan Konsekuensi Seluler

Kesalahan pembelahan tahap lanjut dapat terjadi pada tingkat perlekatan kinetokor, pembentukan spindle, pemadaman checkpoint, segregasi kromosom, sitokinesis, atau abskisi (Matthews *et al*., 2022; Li *et al*., 2024). Kesalahan perlekatan kinetokor dapat menghasilkan

lagging chromosome, sedangkan kegagalan checkpoint dapat memungkinkan anafase dimulai sebelum semua kromosom siap (Li *et al*., 2024; Pun *et al*., 2025). Kesalahan segregasi kromosom dapat memicu deformasi nukleus, perubahan mekanik inti, dan aktivasi p53/p21 setelah mitosis (Hervé *et al*., 2025). Gangguan sitokinesis dapat menghasilkan sel poliploid atau binukleat yang berisiko mengalami pembelahan abnormal pada siklus berikutnya (Foltman *et al*., 2024). Oleh karena itu, kesalahan pembelahan tahap lanjut memiliki dampak berlapis terhadap stabilitas genom dan nasib sel pascamitosis (Matthews *et al*., 2022; Hervé *et al*., 2025).

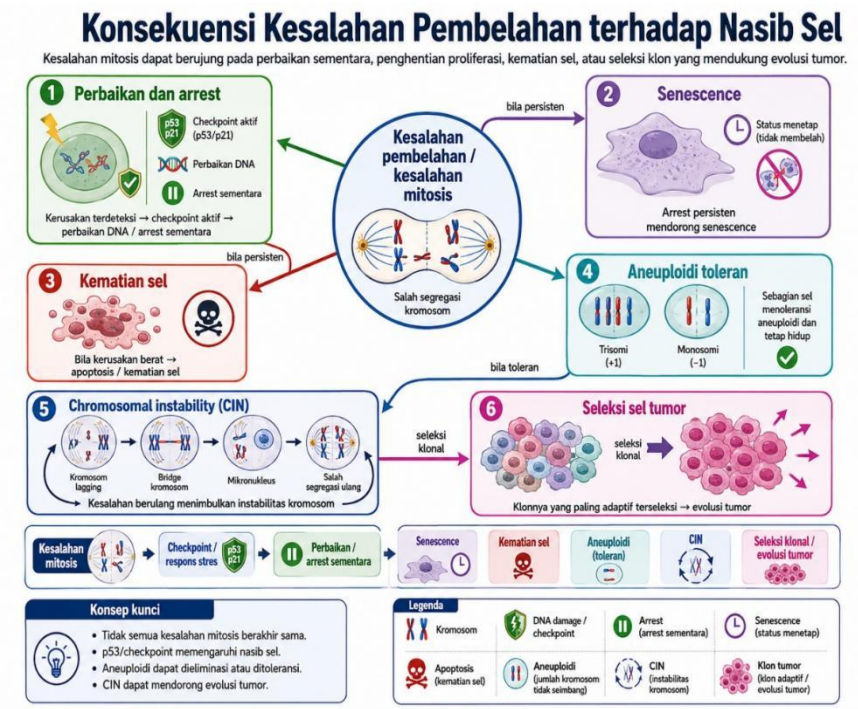


Gambar 3. 18 Spektrum Kesalahan Pembelahan Tahap Lanjut

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Li *et al*. (2024), Pun *et al*. (2025), dan Hervé *et al*. (2025).

Gambar menunjukkan contoh kesalahan pembelahan berupa salah perlekatan kinetokor, lagging chromosome, chromosome bridge, kegagalan sitokinesis, sel binukleat, dan abskisi abnormal.

Konsekuensi kesalahan pembelahan dapat berbeda tergantung tingkat kerusakan dan kemampuan sel mengaktifkan respons pascamitosis (Hervé *et al*., 2025). Sel dengan kesalahan ringan dapat memperbaiki kerusakan atau berhenti sementara melalui aktivasi checkpoint pascamitosis (Hervé *et al*., 2025). Sel dengan kerusakan berat dapat mengalami kematian sel, senescence, atau kegagalan proliferasi lebih lanjut (Matthews *et al*., 2022). Sebaliknya, sel kanker dapat menoleransi sebagian kesalahan pembelahan dan menggunakan chromosomal instability sebagai sumber heterogenitas tumor (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025). Dengan demikian, pembelahan tahap lanjut berhubungan langsung dengan evolusi kanker, resistensi terapi, dan seleksi klonal tumor (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025).



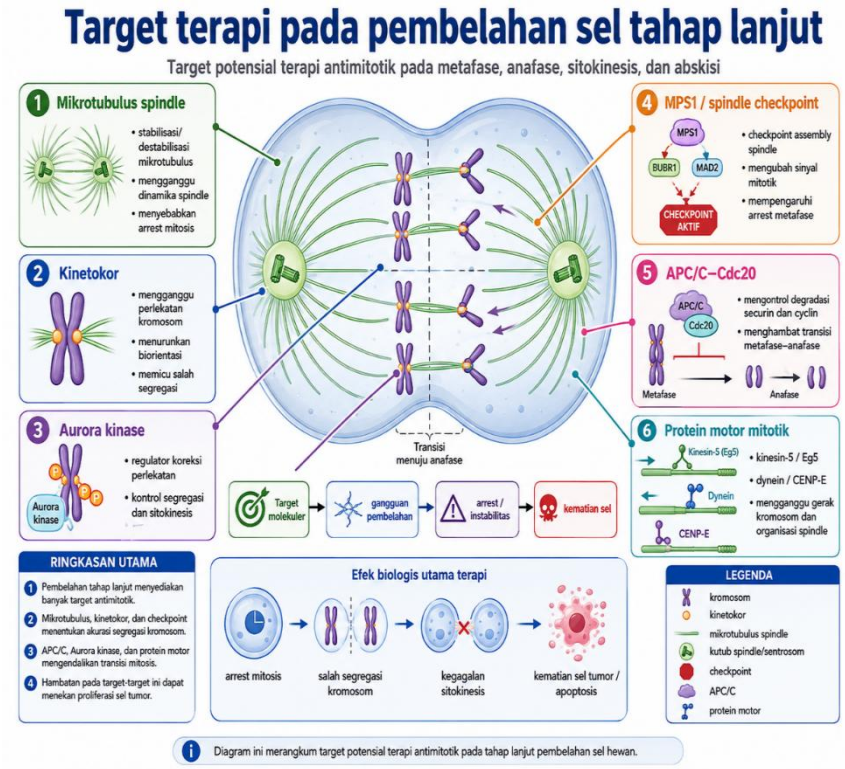
Gambar 3. 19 Konsekuensi Kesalahan Pembelahan Terhadap Nasib Sel

Sumber: Diadaptasi dari Hervé *et al*. (2025), Matthews *et al*. (2022), dan Glaviano *et al*. (2025).

Gambar menunjukkan kemungkinan hasil kesalahan mitosis, yaitu perbaikan dan arrest, senescence, kematian sel, aneuploidi toleran, chromosomal instability, dan seleksi sel tumor.

3.11 Relevansi Pembelahan Tahap Lanjut dalam Kanker dan Terapi Antimitotik

Pembelahan tahap lanjut memiliki relevansi besar dalam kanker karena banyak sel tumor menunjukkan gangguan kontrol mitosis, aneuploidi, dan chromosomal instability (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025). Chromosomal instability dapat muncul dari perlekatan kinetokor–mikrotubulus yang terlalu stabil sehingga koreksi kesalahan menjadi kurang efisien (Kucharski *et al*., 2025). Sel kanker yang mengalami chromosomal instability sering kali bergantung pada mekanisme checkpoint mitosis untuk tetap hidup meskipun pembelahan mereka tidak sempurna (Lima *et al*., 2025). Oleh karena itu, spindle assembly checkpoint, Aurora kinases, MPS1, APC/C, dan protein motor mitotik menjadi target potensial terapi kanker (Lima *et al*., 2025; Matthews *et al*., 2022). Namun, terapi antimitotik harus dirancang hati-hati karena jaringan normal yang proliferatif juga dapat terdampak oleh gangguan mitosis (Gliech *et al*., 2024).



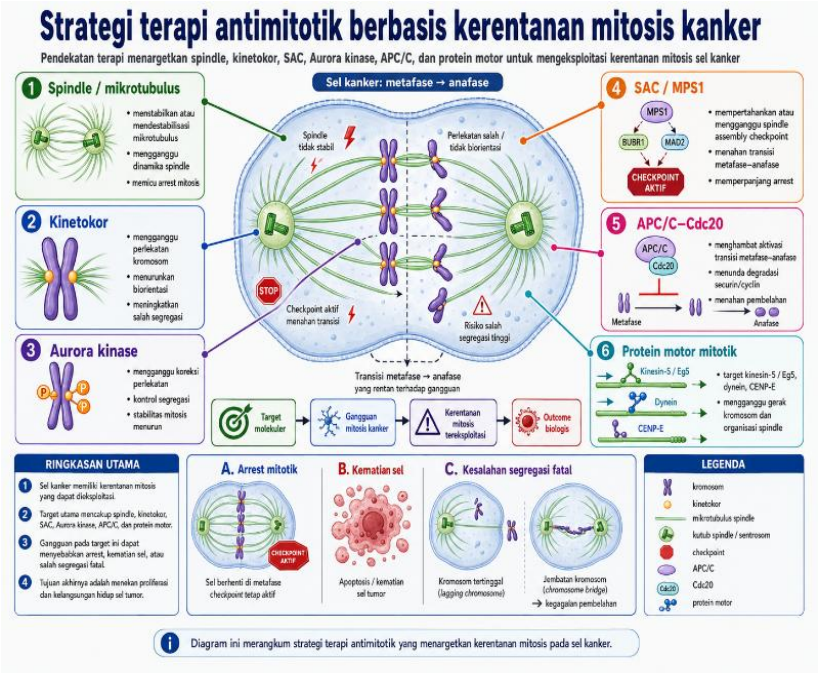
Gambar 3. 20 Target Terapi Pada Pembelahan Sel Tahap Lanjut

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Lima *et al*. (2025), Kucharski *et al*. (2025), dan Gliech *et al*. (2024).

Gambar menunjukkan target potensial terapi antimitotik, termasuk mikrotubulus, kinetokor, Aurora kinase, MPS1, APC/C, dan protein motor mitotik.

Strategi terapi antimitotik modern tidak hanya berupaya menghentikan pembelahan, tetapi juga mengeksploitasi kelemahan khusus sel kanker dalam mengelola chromosomal instability (Lima *et al*., 2025). Inhibisi spindle assembly checkpoint dapat memaksa sel kanker memasuki anafase sebelum kromosom siap, sehingga menghasilkan kesalahan fatal dan kematian sel (Lima *et al*., 2025). Modulasi stabilitas perlekatan kinetokor–mikrotubulus juga dapat memengaruhi tingkat kesalahan segregasi pada sel kanker (Kucharski *et al*., 2025). Target seperti KIF18A menarik karena sebagian kanker menunjukkan ketergantungan khusus pada motor mikrotubulus

tertentu, meskipun tidak semua kanker memiliki ketergantungan yang sama (Gliech *et al*., 2024). Dengan demikian, terapi berbasis pembelahan tahap lanjut memerlukan biomarker, seleksi pasien, dan pemahaman detail tentang kerentanan mitotik masing-masing tumor (Gliech *et al*., 2024; Lima *et al*., 2025).



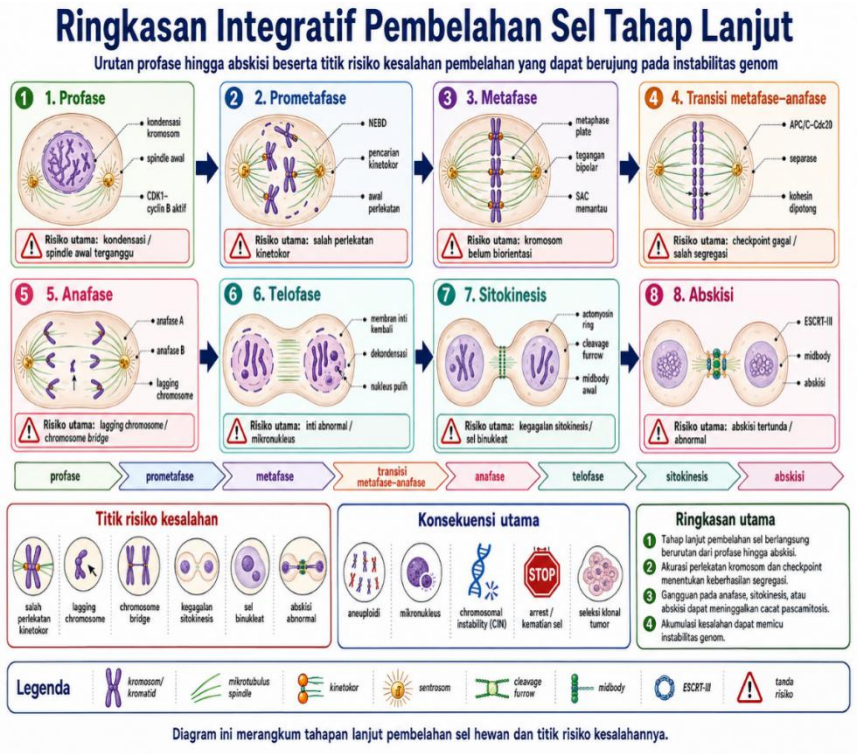
Gambar 3. 21 Strategi Terapi Antimitotik Berbasis Kerentanan Mitosis Kanker

Sumber: Diadaptasi dari Lima *et al*. (2025), Gliech *et al*. (2024), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar memperlihatkan pendekatan terapi yang menargetkan spindle, kinetokor, SAC, Aurora kinase, APC/C, dan protein motor, serta kemungkinan hasil berupa arrest mitotik, kematian sel, atau kesalahan segregasi fatal.

Pembelahan sel tahap lanjut mencakup rangkaian proses mitosis, sitokinesis, dan abskisi yang memastikan kromosom dan sitoplasma dibagi secara akurat ke dua sel anak (Matthews *et al*., 2022; Öztop & Chaigne, 2025). Profase dan prometafase mempersiapkan kromosom serta spindle, sedangkan metafase memastikan semua kromosom memperoleh biorientasi yang benar sebelum anafase dimulai (Li *et al*.,

2024; Bunning *et al*., 2023). Transisi metafase–anafase dikendalikan oleh spindle assembly checkpoint, mitotic checkpoint complex, Cdc20, dan APC/C agar pemisahan kromatid saudara tidak terjadi secara prematur (Pun *et al*., 2025; Sitry-Shevah *et al*., 2024; Zhang *et al*., 2024). Anafase dan telofase memastikan kromosom dipisahkan serta inti anak terbentuk kembali, sedangkan sitokinesis dan abskisi menyelesaikan pemisahan dua sel anak secara fisik (Hervé *et al*., 2025; Öztop & Chaigne, 2025). Kesalahan dalam pembelahan tahap lanjut dapat menghasilkan aneuploidi, chromosomal instability, dan perubahan nasib sel yang berkaitan dengan kanker (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025).



Gambar 3. 22 Ringkasan Integratif Pembelahan Sel Tahap Lanjut

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Li *et al*. (2024), Pun *et al*. (2025), Hervé *et al*. (2025), dan Öztop dan Chaigne (2025).

Gambar merangkum urutan profase, prometafase, metafase, transisi metafase–anafase, anafase, telofase, sitokinesis, abskisi, serta titik risiko kesalahan pembelahan yang dapat menyebabkan instabilitas genom.

DAFTAR PUSTAKA

Bunning, A. R., Tsuchiya, D., Muir, J., & Biggins, S. (2023). The importance of microtubule-dependent tension in accurate chromosome segregation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology, 11*, 1096333.

Cirillo, L., *et al*. (2025). Where, when, and how? Integrating spatiotemporal cues in mitotic chromosome segregation. *Journal article/review*.

Foltman, M., *et al*. (2024). Central role of the actomyosin ring in coordinating cytokinesis. *Journal of Fungi, 10*(9), 662.

Glaviano, A., *et al*. (2025). Cell cycle dysregulation in cancer. *Pathology Research and Practice*.

Gliech, C. R., *et al*. (2024). Weakened APC/C activity at mitotic exit drives cancer-specific dependency on KIF18A. *Oncogene*.

Hervé, S., *et al*. (2025). Chromosome mis-segregation triggers cell cycle arrest through nuclear mechanics. *Nature Cell Biology*.

Kong, W., *et al*. (2025). CENP-C–Mis12 complex establishes a regulatory loop with Aurora B kinase for kinetochore–microtubule error correction. *Life Science Alliance, 8*(1), e202402927.

Kucharski, T. J., *et al*. (2025). An Aurora kinase A–BOD1L1–PP2A B56 axis promotes resistance to chromosomal instability correction. *Cell Reports*.

Li, S., *et al*. (2024). Kinetochore–microtubule error correction for biorientation. *Journal article/review*.

Lima, I., *et al*. (2025). The spindle assembly checkpoint: Molecular mechanisms and kinase-targeted drug discovery. *Drug Discovery Today*.

Matthews, H. K., Bertoli, C., & de Bruin, R. A. M. (2022). Cell cycle control in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 23*, 74–88.

Öztop, A., & Chaigne, A. (2025). Molecular and mechanical mechanisms of animal cell abscission. *FEBS Letters, 599*(3).

Polley, S., *et al*. (2023). Stable kinetochore–microtubule attachment requires loop-dependent NDC80 complex regulation. *The EMBO Journal*.

Pun, R., *et al*. (2025). Role of spindle assembly checkpoint proteins in meiotic and mitotic cell division. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*.

Rezig, I. M., *et al*. (2024). Processes controlling the contractile ring during cytokinesis. *Cells*.

Sitry-Shevah, D., *et al*. (2024). The mitotic checkpoint complex controls the association of Cdc20 with APC/C. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 121*, e2413089121.

Vukušić, K., *et al*. (2025). Kinetochore–centrosome feedback linking CENP-E and Aurora kinases controls chromosome movement. *Nature Communications*.

Zhang, Y., *et al*. (2024). Functional analysis of Cdc20 reveals a critical role in APC/C and mitotic checkpoint regulation. *Communications Biology, 7*, 245.

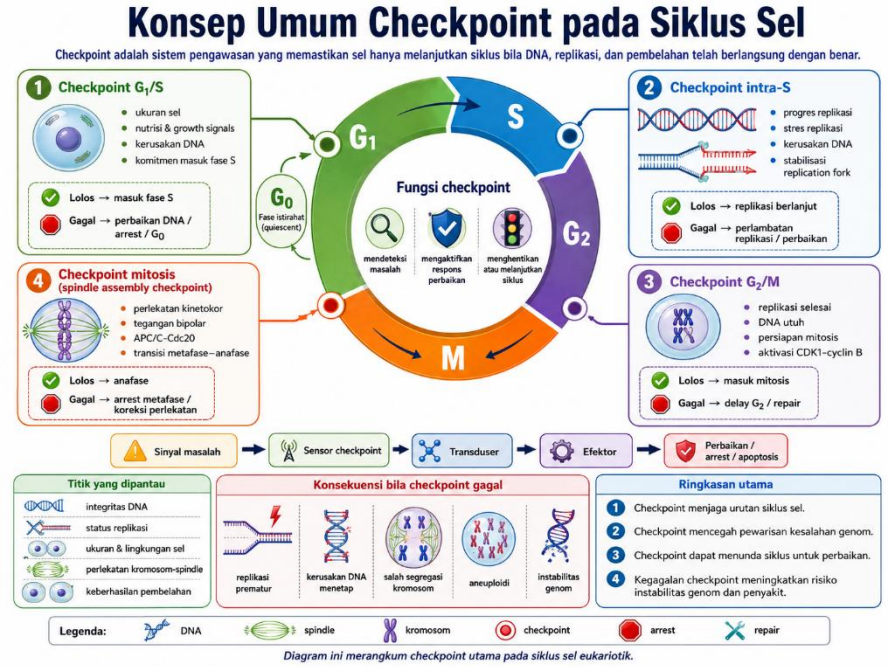
Zhang, Y., *et al*. (2025). APC/C coactivators Cdh1 and Cdc20: Mechanistic insights and roles in cell cycle control. *Cellular Signalling*.

BAB 4

DEFINISI *CHECKPOINT* PADA SIKLUS SEL

4.1 Pendahuluan: Checkpoint sebagai Sistem Pengawasan Siklus Sel

Checkpoint pada siklus sel adalah mekanisme pengawasan molekuler yang memastikan setiap tahap siklus sel hanya berlanjut apabila persyaratan biologis tertentu telah terpenuhi (Matthews *et al*., 2022). Checkpoint bekerja dengan menunda atau menghentikan progresi siklus sel ketika sel mendeteksi kerusakan DNA, replikasi DNA yang belum selesai, kesalahan perlekatan kromosom, atau gangguan pembelahan sel (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Pada sel eukariotik, checkpoint berfungsi menjaga stabilitas genom dengan mencegah sel membelah sebelum DNA direplikasi secara lengkap dan kromosom dipisahkan secara akurat (Yates *et al*., 2025). Kegagalan checkpoint dapat menyebabkan akumulasi mutasi, aneuploidi, chromosomal instability, kematian sel, atau transformasi kanker (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Oleh karena itu, checkpoint harus dipahami sebagai sistem protektif yang menghubungkan status molekuler sel dengan keputusan untuk melanjutkan siklus, berhenti sementara, memperbaiki kerusakan, atau keluar dari siklus sel (Matthews *et al*., 2022; Cui *et al*., 2025).



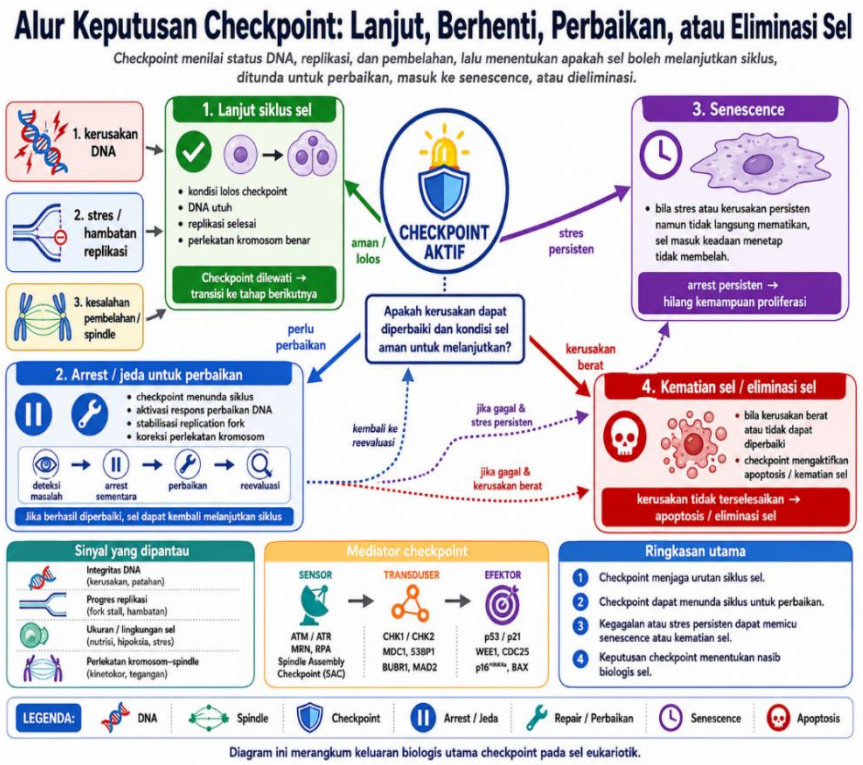
Gambar 4. 1 Konsep Umum *Checkpoint* Pada Siklus Sel

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Yates *et al*. (2025), dan Cui *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan checkpoint sebagai sistem pengawasan yang memantau fase G1/S, intra-S, G2/M, dan mitosis sebelum sel melanjutkan ke tahap berikutnya.

Checkpoint tidak hanya berfungsi sebagai "rem" biologis, tetapi juga sebagai sistem integrasi sinyal yang menghubungkan kerusakan DNA, status replikasi, tegangan spindle, aktivitas CDK, dan keputusan nasib sel (Yates *et al*., 2025; Cui *et al*., 2025). Ketika kerusakan masih dapat diperbaiki, checkpoint menunda siklus sel agar mekanisme perbaikan DNA bekerja sebelum sel membelah (Cui *et al*., 2025). Ketika kerusakan terlalu berat, checkpoint dapat mengarahkan sel menuju senescence, apoptosis, atau bentuk penghentian proliferasi lain untuk mencegah pewarisan genom yang rusak (Matthews *et al*., 2022; Cui *et al*., 2025). Pada kanker, jalur checkpoint sering mengalami gangguan, tetapi sel tumor juga dapat bergantung pada checkpoint tertentu untuk bertahan hidup dari stres replikasi dan kerusakan DNA yang tinggi (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025).

Dengan demikian, checkpoint memiliki makna ganda sebagai pelindung genom pada sel normal dan sebagai target terapi pada sel kanker (Matthews *et al*., 2022; Lima *et al*., 2025).



Gambar 4. 2 Alur Keputusan Checkpoint: Lanjut, Berhenti, Perbaikan, atau Eliminasi Sel

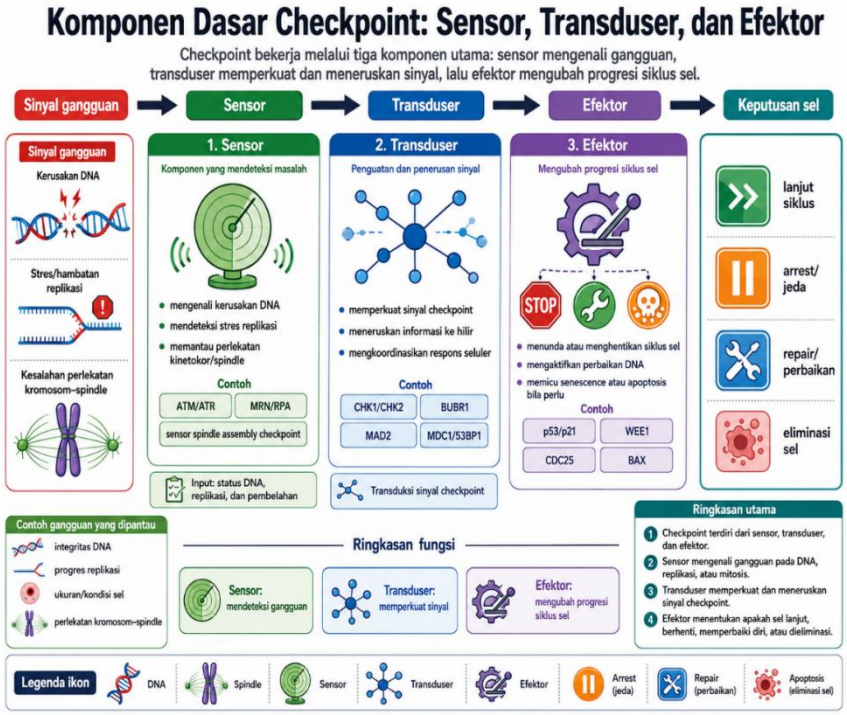
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Cui *et al*. (2025), dan Yates *et al*. (2025).

Gambar ini memperlihatkan bahwa checkpoint dapat menghasilkan beberapa keputusan biologis, yaitu melanjutkan siklus sel, menunda siklus untuk perbaikan, masuk ke senescence, atau mengaktifkan kematian sel.

4.2 Definisi Operasional *Checkpoint* pada Siklus Sel

Secara operasional, checkpoint dapat didefinisikan sebagai rangkaian sensor, transduser, dan efektor yang mendeteksi gangguan pada siklus sel lalu mengubah aktivitas regulator siklus sel agar progresi fase tertunda atau dihentikan (Yates *et al*., 2025). Komponen sensor bertugas mengenali keadaan abnormal, seperti double-strand break, single-stranded DNA akibat stres replikasi, kinetokor yang belum melekat, atau spindle yang belum tersusun benar (Yates *et al*., 2025; Lima *et al*., 2025). Komponen transduser meneruskan sinyal dari sensor menuju protein efektor melalui fosforilasi, interaksi protein, atau perubahan lokalisasi molekuler (Cui *et al*., 2025). Komponen efektor kemudian menghambat regulator fase, menunda aktivasi CDK, menghambat APC/C, atau mengaktifkan faktor transkripsi yang mengubah program nasib sel (Matthews *et al*., 2022; Sitry-Shevah *et al*., 2024). Dengan definisi ini, checkpoint bukan satu protein tunggal, melainkan jaringan molekuler yang mengubah informasi kerusakan menjadi keputusan siklus sel (Yates *et al*., 2025; Cui *et al*., 2025).

Dalam checkpoint kerusakan DNA, ATM dan ATR sering dipahami sebagai kinase sensor-proksimal yang menghubungkan kerusakan DNA atau stres replikasi dengan aktivasi jalur sinyal hilir (Yates *et al*., 2025). ATM terutama berhubungan dengan respons terhadap double-strand breaks, sedangkan ATR sangat penting dalam respons terhadap stres replikasi dan struktur single-stranded DNA yang muncul saat replication fork terganggu (Yates *et al*., 2025; Merulla *et al*., 2025). Aktivasi ATM dapat mengarah pada sinyal CHK2 dan p53, sedangkan aktivasi ATR dapat mengarah pada CHK1 untuk menunda progresi siklus sel dan memberi waktu bagi perbaikan DNA (Yates *et al*., 2025; Shim & Kim, 2025). Pada checkpoint mitosis, sensor utama berada di kinetokor yang belum melekat atau belum memperoleh tegangan yang benar, lalu sinyal checkpoint menghambat APC/C–Cdc20 agar anafase tidak dimulai sebelum waktunya (Lima *et al*., 2025; Sitry-Shevah *et al*., 2024). Perbedaan ini menunjukkan bahwa setiap checkpoint memiliki jenis sensor dan efektor yang sesuai dengan risiko biologis pada fase tersebut (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025).



Gambar 4. 3 Perbedaan Checkpoint DNA *Damage* dan Checkpoint Mitotik

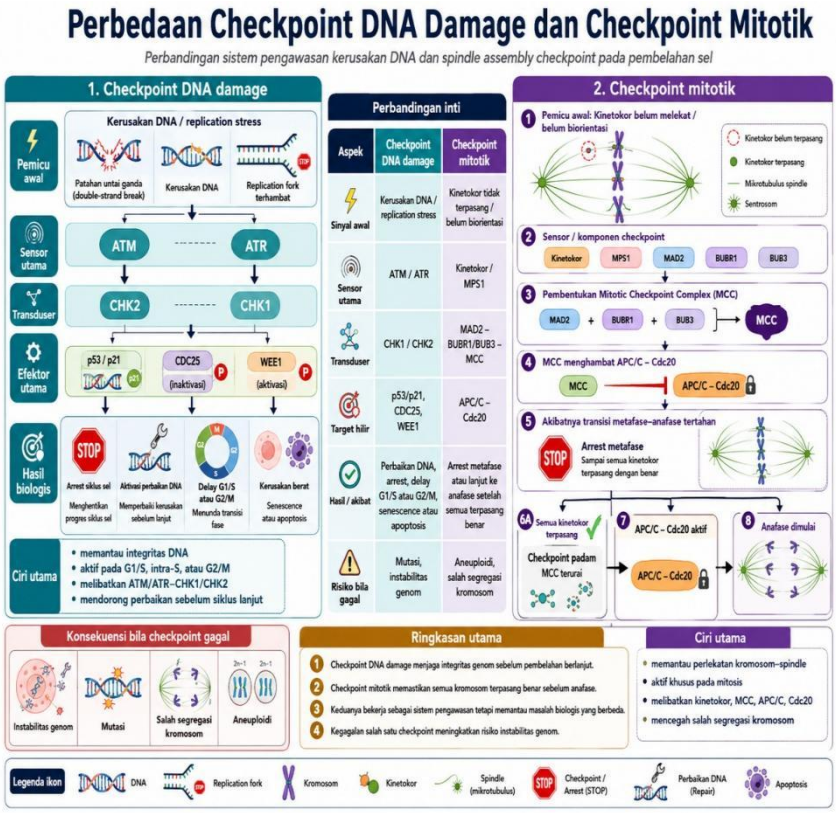
Sumber: Diadaptasi dari Yates *et al*. (2025), Shim dan Kim (2025), Lima *et al*. (2025), dan Sitry-Shevah *et al*. (2024).

Gambar ini membandingkan checkpoint kerusakan DNA yang melibatkan ATM/ATR–CHK1/CHK2 dengan checkpoint mitotik yang melibatkan kinetokor, MCC, APC/C, dan Cdc20.

4.3 *Checkpoint* sebagai Mekanisme Penjaga Stabilitas Genom

Checkpoint menjaga stabilitas genom dengan memastikan bahwa DNA yang rusak tidak direplikasi atau dibagi ke sel anak tanpa perbaikan (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Ketika DNA mengalami kerusakan, checkpoint dapat memperlambat atau menghentikan siklus sel agar jalur DNA repair memiliki waktu yang cukup untuk bekerja (Cui *et al*., 2025). Jika checkpoint gagal diaktifkan, sel dapat melanjutkan replikasi atau mitosis dengan DNA

yang rusak, sehingga mutasi atau perubahan kromosom dapat diwariskan ke sel anak (Yates *et al*., 2025). Yates *et al*. (2025) menekankan bahwa kegagalan checkpoint kerusakan DNA dan stres replikasi dapat menyebabkan instabilitas genom yang berhubungan dengan kematian sel, mutasi, dan penyakit seperti kanker. Oleh karena itu, checkpoint dapat dipandang sebagai lapisan perlindungan yang menghubungkan deteksi kerusakan dengan keputusan perbaikan dan pencegahan pewarisan genom abnormal (Yates *et al*., 2025; Cui *et al*., 2025).

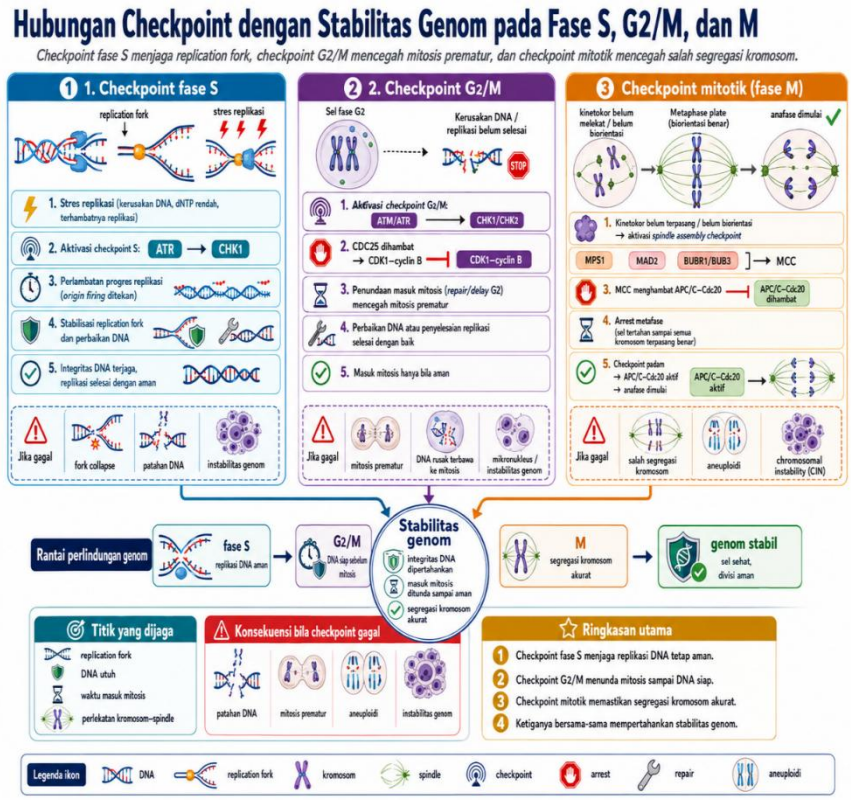


Gambar 4. 4 *Checkpoint* Sebagai Penjaga Stabilitas Genom

Sumber: Diadaptasi dari Yates *et al*. (2025), Matthews *et al*. (2022), dan Cui *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan bagaimana checkpoint mencegah replikasi atau segregasi DNA yang rusak dengan menunda siklus sel dan mengaktifkan jalur perbaikan DNA.

Stabilitas genom tidak hanya bergantung pada perbaikan DNA, tetapi juga pada pengaturan waktu antara replikasi DNA, perbaikan kerusakan, dan masuknya sel ke mitosis (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Pada fase S, checkpoint stres replikasi membantu menstabilkan replication fork dan mencegah kerusakan DNA bertambah berat (Yates *et al*., 2025). Pada fase G2/M, checkpoint mencegah sel memasuki mitosis apabila DNA belum selesai direplikasi atau masih mengalami kerusakan (Shim & Kim, 2025). Pada fase mitosis, spindle assembly checkpoint menjaga stabilitas genom dengan mencegah anafase sebelum semua kromosom melekat pada spindle secara benar (Lima *et al*., 2025). Dengan demikian, stabilitas genom dipertahankan oleh checkpoint yang bekerja pada berbagai fase dan menargetkan risiko biologis yang berbeda (Matthews *et al*., 2022; Lima *et al*., 2025).



Gambar 4. 5 Hubungan *Checkpoint* dengan Stabilitas Genom pada fase S, G2/M, dan M

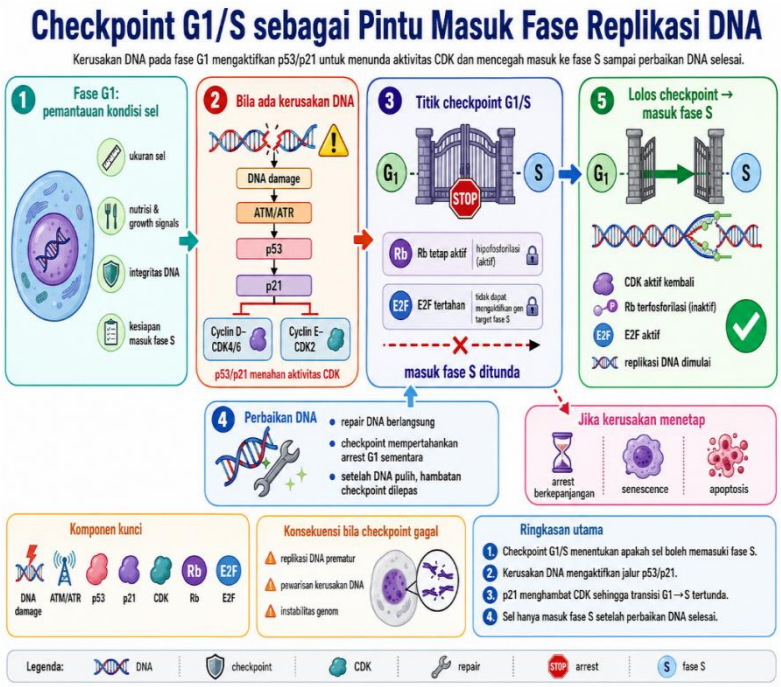
Sumber: Diadaptasi dari Yates *et al*. (2025), Shim dan Kim (2025), Lima *et al*. (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini memperlihatkan bahwa checkpoint fase S menjaga replication fork, checkpoint G2/M mencegah mitosis prematur, dan checkpoint mitotik mencegah salah segregasi kromosom.

4.4 *Checkpoint* G1/S: Definisi dan Fungsi Dasar

Checkpoint G1/S adalah mekanisme yang menentukan apakah sel layak memasuki fase S dan memulai replikasi DNA (Matthews *et al*., 2022). Checkpoint ini menilai kondisi pertumbuhan, ketersediaan nutrisi, sinyal proliferasi, integritas DNA, dan kesiapan regulator siklus sel sebelum sel melanjutkan ke replikasi (Matthews *et al*., 2022;

Pluta *et al*., 2024). Pada sel mamalia, p53 dan p21 berperan penting dalam menghentikan progresi G1/S setelah DNA damage melalui penghambatan aktivitas CDK yang diperlukan untuk masuk fase S (Cui *et al*., 2025; Goyal *et al*., 2025). Jika kerusakan DNA terdeteksi pada fase G1, checkpoint dapat menunda aktivasi program replikasi agar kerusakan tidak digandakan pada fase S (Cui *et al*., 2025). Dengan demikian, checkpoint G1/S berfungsi sebagai pintu seleksi pertama sebelum genom memasuki tahap duplikasi (Matthews *et al*., 2022; Cui *et al*., 2025).

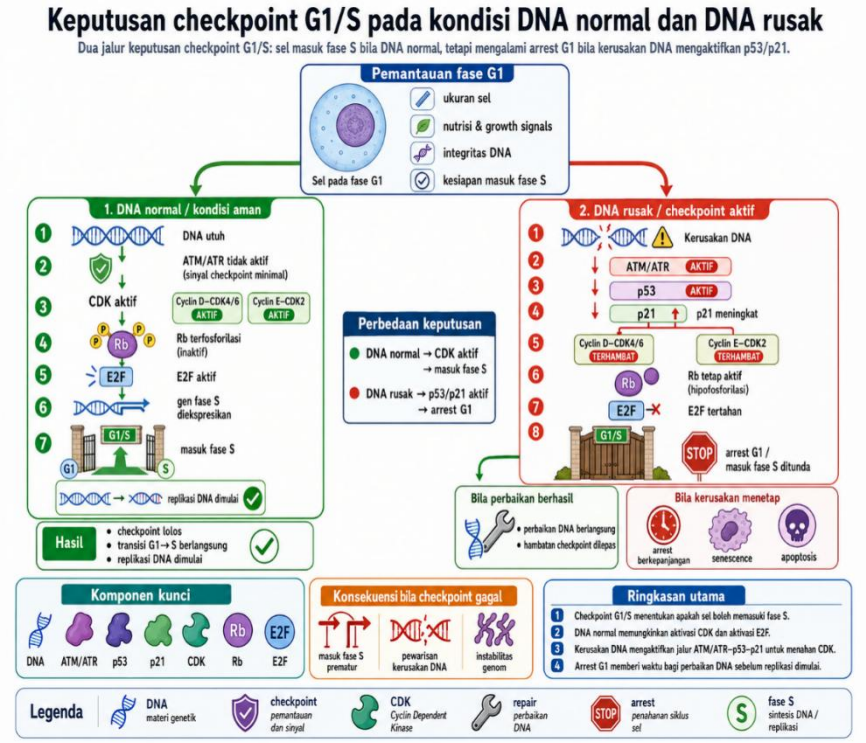


Gambar 4. 6 *Checkpoint* G1/S Sebagai Pintu Masuk Fase Replikasi DNA

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Cui *et al*. (2025), dan Goyal *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan bagaimana kerusakan DNA pada fase G1 mengaktifkan p53/p21 untuk menunda aktivitas CDK dan mencegah sel masuk fase S sebelum perbaikan DNA selesai.

Checkpoint G1/S sangat penting karena keputusan masuk ke fase S menjadi langkah komitmen menuju duplikasi genom (Matthews *et al*., 2022). Setelah sel masuk fase S, kesalahan DNA yang belum diperbaiki dapat ikut direplikasi dan berpotensi menghasilkan mutasi pada kedua salinan DNA (Yates *et al*., 2025). Pada banyak kanker, jalur p53, RB, CDK, atau regulator G1/S mengalami gangguan sehingga sel dapat melewati fase G1 meskipun terdapat kerusakan DNA atau sinyal pertumbuhan tidak normal (Matthews *et al*., 2022). Hilangnya checkpoint G1/S membuat sel tumor lebih bergantung pada checkpoint fase S dan G2/M untuk bertahan dari stres replikasi (Shim & Kim, 2025). Oleh karena itu, kerusakan checkpoint G1/S menjadi dasar penting dalam strategi terapi yang menargetkan jalur ATR–CHK1–WEE1 atau jalur DNA damage response lainnya (Shim & Kim, 2025; Matthews *et al*., 2022).



Gambar 4. 7 Keputusan *Checkpoint* G1/S pada Kondisi DNA Normal dan DNA Rusak

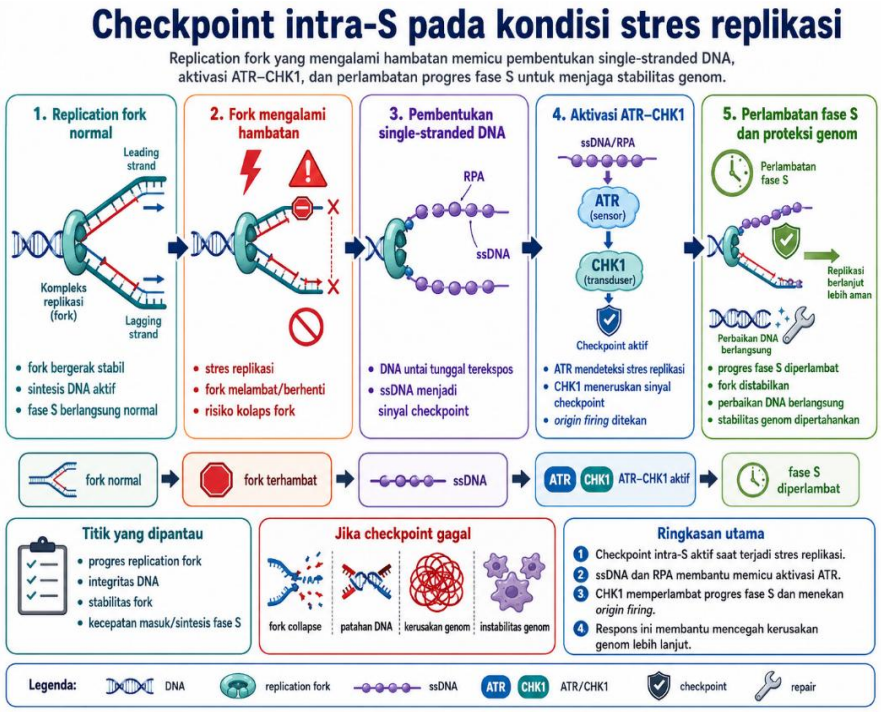
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Cui *et al*. (2025), dan Shim dan Kim (2025).

Gambar ini memperlihatkan dua jalur keputusan, yaitu masuk fase S ketika DNA normal dan arrest G1 ketika kerusakan DNA mengaktifkan p53/p21.

4.5 *Checkpoint* Intra-S dan Stres Replikasi

Checkpoint intra-S adalah mekanisme yang bekerja selama fase S untuk memantau kelancaran replikasi DNA dan mendeteksi hambatan pada replication fork (Yates *et al*., 2025). Stres replikasi dapat terjadi ketika replication fork terhambat oleh kerusakan DNA, struktur sekunder DNA, kekurangan nukleotida, konflik transkripsi–replikasi, atau aktivasi oncogene yang meningkatkan beban replikasi (Yates *et al*., 2025; Giuntini *et al*., 2025). ATR merupakan kinase utama

yang merespons stres replikasi dengan mengaktifkan CHK1 dan menunda progresi siklus sel (Yates *et al*., 2025; Shim & Kim, 2025). Aktivasi checkpoint intra-S membantu menstabilkan replication fork, menghambat origin firing berlebihan, dan memberi waktu bagi sistem perbaikan untuk menyelesaikan hambatan replikasi (Yates *et al*., 2025). Dengan demikian, checkpoint intra-S menjaga agar duplikasi genom berlangsung lengkap dan akurat (Yates *et al*., 2025).



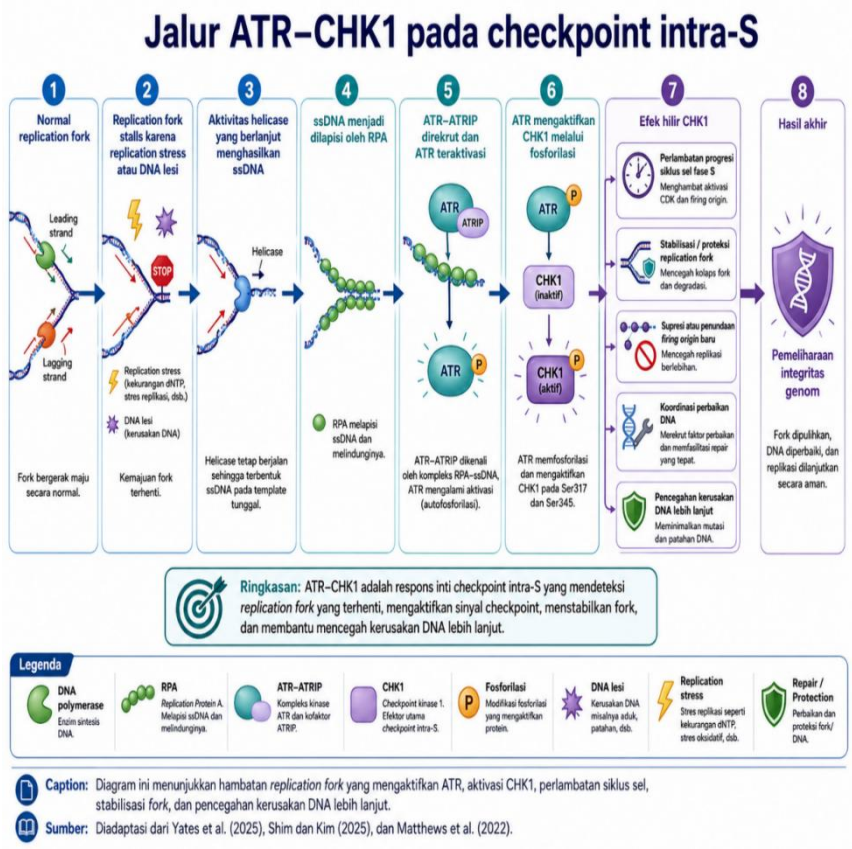
Gambar 4. 8 *Checkpoint* intra-S pada Kondisi Stres Replikasi

Sumber: Diadaptasi dari Yates *et al*. (2025), Shim dan Kim (2025), dan Giuntini *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan replication fork normal, fork yang mengalami hambatan, pembentukan single-stranded DNA, aktivasi ATR–CHK1, dan perlambatan fase S.

Kegagalan checkpoint intra-S dapat menyebabkan replication fork collapse, double-strand breaks, dan akumulasi DNA damage yang berat (Yates *et al*., 2025). Pada sel kanker, stres replikasi sering meningkat akibat aktivasi oncogene, deregulasi CDK, atau gangguan

jalur perbaikan DNA (Matthews *et al*., 2022; Giuntini *et al*., 2025). Sel tumor yang memiliki stres replikasi tinggi sering menjadi lebih bergantung pada ATR–CHK1 untuk mempertahankan kelangsungan hidup (Shim & Kim, 2025). Ketergantungan tersebut dapat dimanfaatkan secara terapeutik melalui inhibitor ATR, CHK1, atau WEE1 pada tumor dengan defisiensi DNA damage response tertentu (Shim & Kim, 2025). Oleh karena itu, checkpoint intra-S memiliki peran biologis dan klinis yang kuat karena menghubungkan stabilitas replikasi dengan kerentanan terapi kanker (Yates *et al*., 2025; Shim & Kim, 2025).



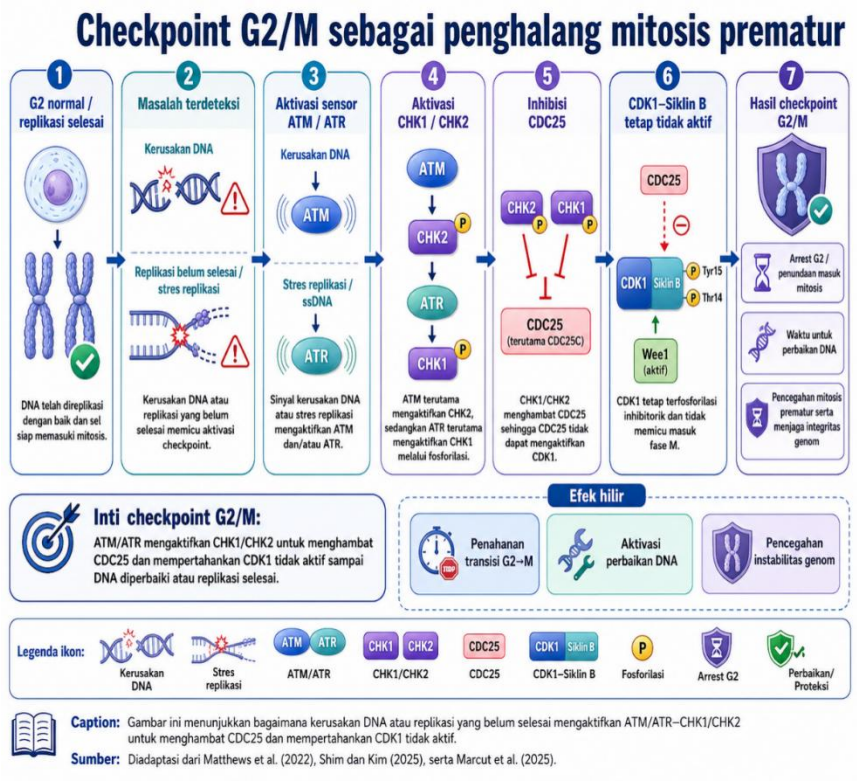
Gambar 4. 9 Jalur ATR–CHK1 pada Checkpoint Intra-S

Sumber: Diadaptasi dari Yates *et al*. (2025), Shim dan Kim (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menunjukkan hambatan replication fork yang mengaktifkan ATR, aktivasi CHK1, perlambatan siklus sel, stabilisasi fork, dan pencegahan kerusakan DNA lebih lanjut.

4.6 *Checkpoint* G2/M: Definisi dan Fungsi Dasar

Checkpoint G2/M adalah mekanisme pengawasan yang mencegah sel memasuki mitosis sebelum DNA selesai direplikasi dan kerusakan DNA diperbaiki (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025). Checkpoint ini sangat penting karena masuk ke mitosis merupakan langkah berisiko tinggi apabila kromosom masih rusak atau tidak lengkap (Matthews *et al*., 2022). Jalur ATR–CHK1 dan ATM–CHK2 dapat menghambat CDC25 dan mempertahankan CDK1 dalam keadaan tidak aktif, sehingga sel tidak memasuki mitosis secara prematur (Shim & Kim, 2025; Marcut *et al*., 2025). Mekanisme ini memberi waktu bagi sel untuk memperbaiki DNA sebelum kromosom dikondensasi dan dipisahkan pada fase M (Yates *et al*., 2025). Dengan demikian, checkpoint G2/M berfungsi sebagai pintu pengawasan terakhir sebelum pembelahan inti dimulai (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025).



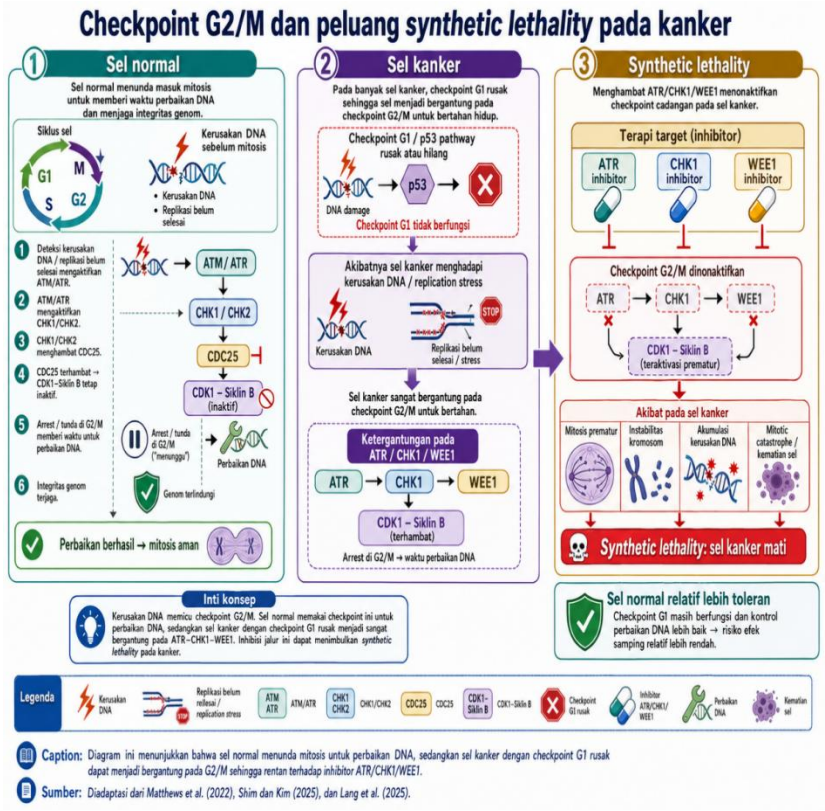
Gambar 4. 10 *Checkpoint* G2/M Sebagai Penghalang Mitosis Prematur

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Shim dan Kim (2025), serta Marcut *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan bagaimana kerusakan DNA atau replikasi yang belum selesai mengaktifkan ATM/ATR–CHK1/CHK2 untuk menghambat CDC25 dan mempertahankan CDK1 tidak aktif.

Checkpoint G2/M memiliki arti khusus pada kanker karena banyak sel tumor telah kehilangan kontrol G1/S akibat mutasi TP53, RB, atau regulator CDK (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025). Ketika checkpoint G1/S rusak, sel tumor dapat memasuki fase S dengan kerusakan DNA dan kemudian bergantung pada checkpoint G2/M untuk mencegah kematian mitotik (Shim & Kim, 2025). Ketergantungan ini menciptakan peluang synthetic lethality karena inhibisi ATR, CHK1, atau WEE1 dapat memaksa sel kanker masuk mitosis sebelum DNA siap (Shim & Kim, 2025; Lang *et al*., 2025).

Strategi ini sedang dikembangkan terutama pada tumor dengan defisiensi DNA repair atau beban stres replikasi tinggi (Shim & Kim, 2025). Oleh sebab itu, definisi checkpoint G2/M tidak hanya penting dalam biologi dasar, tetapi juga dalam desain terapi kanker presisi (Matthews *et al*., 2022; Lang *et al*., 2025).



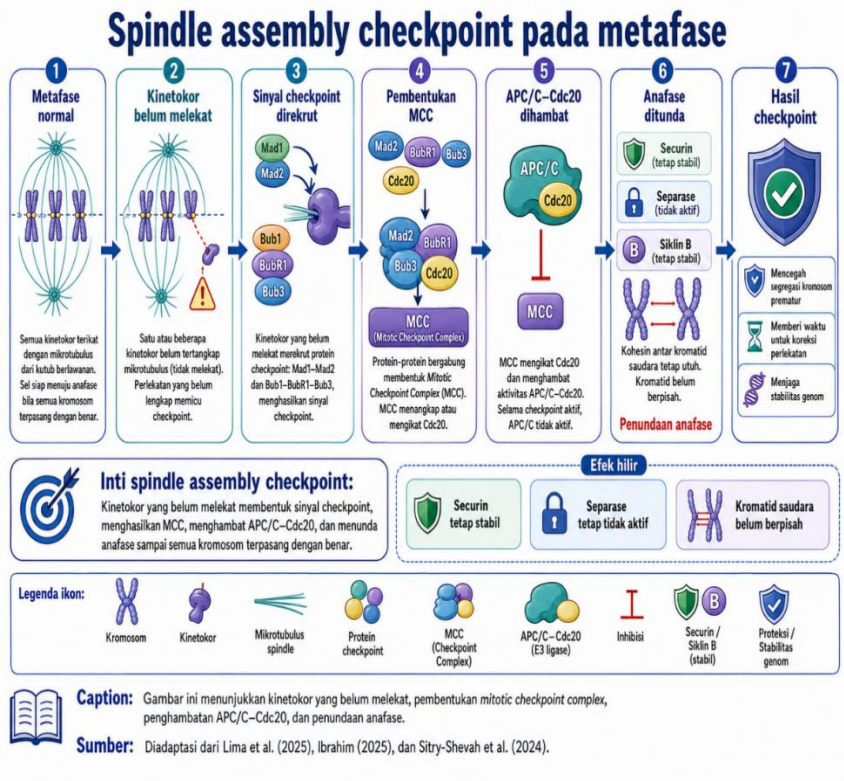
Gambar 4. 11 *Checkpoint* G2/M dan Peluang *Synthetic Lethality* Pada Kanker

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Shim dan Kim (2025), dan Lang *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan bahwa sel normal menunda mitosis untuk perbaikan DNA, sedangkan sel kanker dengan checkpoint G1 rusak dapat menjadi bergantung pada G2/M sehingga rentan terhadap inhibitor ATR/CHK1/WEE1.

4.7 Spindle *Assembly Checkpoint* sebagai *Checkpoint* Mitotik

Spindle assembly checkpoint atau SAC adalah checkpoint mitotik yang memastikan anafase tidak dimulai sebelum semua kromosom melekat secara benar pada spindle mitosis (Lima *et al*., 2025). SAC memantau status kinetokor, terutama apakah kinetokor telah melekat pada mikrotubulus dan memperoleh tegangan yang sesuai (Lima *et al*., 2025; Ibrahim, 2025). Ketika masih ada kinetokor yang belum melekat, komponen checkpoint membentuk mitotic checkpoint complex yang menghambat APC/C–Cdc20 (Sitry-Shevah *et al*., 2024). Penghambatan APC/C mencegah degradasi securin dan cyclin B, sehingga separase tidak aktif dan kromatid saudara tidak dipisahkan (Sitry-Shevah *et al*., 2024; Lima *et al*., 2025). Dengan demikian, SAC menjaga kesetiaan segregasi kromosom dengan menunda transisi metafase–anafase sampai semua kromosom siap dipisahkan (Lima *et al*., 2025).

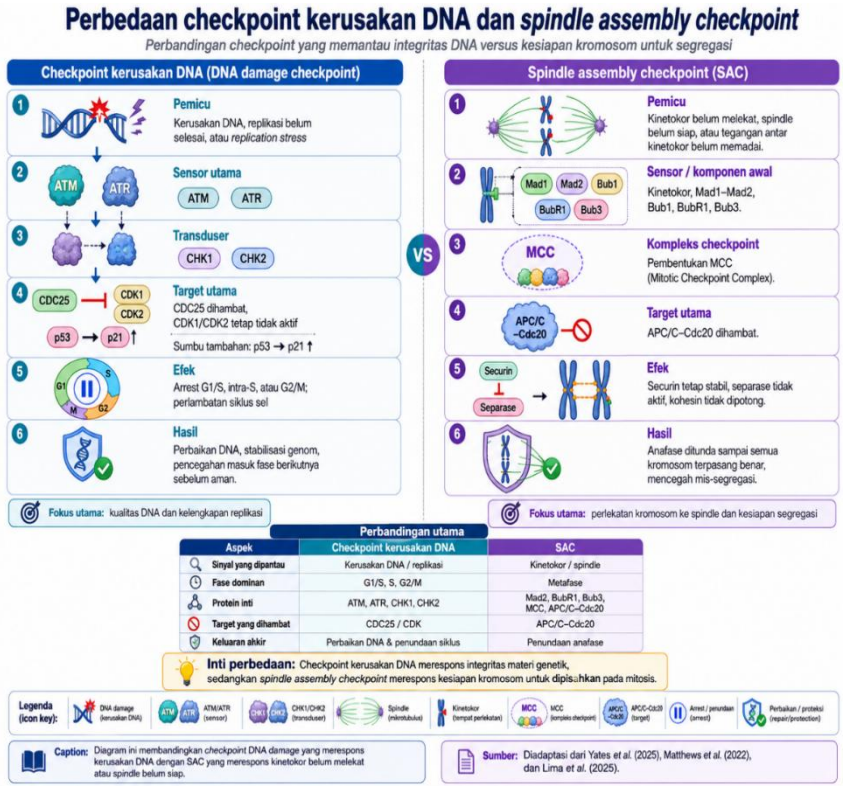


Gambar 4. 12 *Spindle Assembly Checkpoint* Pada Metafase
Sumber: Diadaptasi dari Lima *et al*. (2025), Ibrahim (2025), dan Sitry-Shevah *et al*. (2024).

Gambar ini menunjukkan kinetokor yang belum melekat, pembentukan mitotic checkpoint complex, penghambatan APC/C–Cdc20, dan penundaan anafase.

SAC berbeda dari checkpoint kerusakan DNA karena SAC tidak terutama merespons kerusakan molekul DNA, tetapi merespons kesalahan perlekatan kromosom pada spindle (Lima *et al*., 2025). Jika SAC gagal, kromosom dapat salah segregasi dan menghasilkan aneuploidi pada sel anak (Matthews *et al*., 2022; Lima *et al*., 2025). Aneuploidy dan chromosomal instability merupakan ciri yang sering ditemukan pada berbagai kanker (Matthews *et al*., 2022). Pada sel kanker, SAC dapat menjadi target terapi karena pelemahan SAC dapat mendorong kesalahan segregasi yang melebihi batas toleransi sel tumor (Lima *et al*., 2025). Oleh karena itu, SAC memiliki peran penting

dalam biologi mitosis, stabilitas genom, dan pengembangan obat antikanker berbasis kinase mitotik seperti MPS1 dan Aurora B (Lima *et al*., 2025).



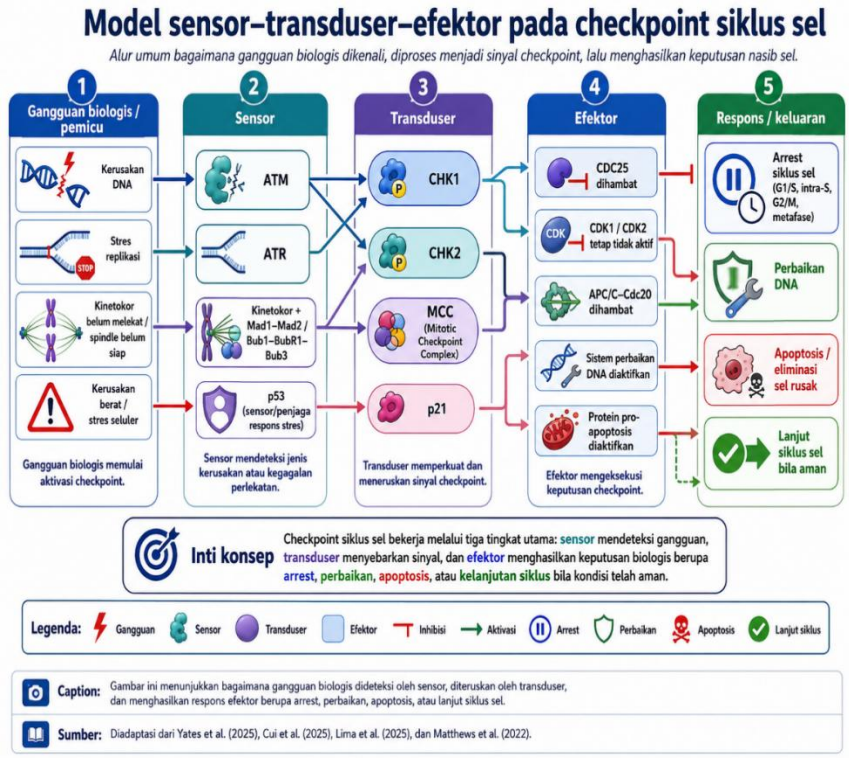
Gambar 4. 13 Perbedaan *Checkpoint* Kerusakan DNA dan *Spindle Assembly Checkpoint*

Sumber: Diadaptasi dari Yates *et al*. (2025), Matthews *et al*. (2022), dan Lima *et al*. (2025).

Gambar ini membandingkan checkpoint DNA damage yang merespons kerusakan DNA dengan SAC yang merespons kinetokor belum melekat atau spindle belum siap.

4.8 *Checkpoint* sebagai Sistem *Sensor–Transduser–Efektor*

Model *sensor–transduser–efektor* membantu menjelaskan checkpoint sebagai jaringan sinyal yang bertahap dan terorganisasi (Yates *et al*., 2025). Pada checkpoint DNA damage, sensor mengenali DNA damage atau struktur replikasi abnormal, transduser seperti ATM, ATR, CHK1, dan CHK2 memperkuat sinyal, lalu efektor menghambat CDK, mengaktifkan p53, atau mengubah ekspresi gen perbaikan DNA (Yates *et al*., 2025; Cui *et al*., 2025). Pada checkpoint mitosis, kinetokor yang belum melekat bertindak sebagai sumber sinyal, mitotic checkpoint complex bertindak sebagai transduser-inhibitor, dan APC/C–Cdc20 menjadi target efektor yang ditahan sampai kromosom siap dipisahkan (Lima *et al*., 2025; Sitry-Shevah *et al*., 2024). Model ini berguna karena setiap checkpoint dapat dipahami melalui pertanyaan yang sama, yaitu apa yang dideteksi, bagaimana sinyal diteruskan, dan protein apa yang mengubah progresi siklus sel (Yates *et al*., 2025; Lima *et al*., 2025). Dengan demikian, model sensor–transduser–efektor menjadi definisi konseptual yang menyatukan berbagai jenis checkpoint dalam satu kerangka (Cui *et al*., 2025; Matthews *et al*., 2022).



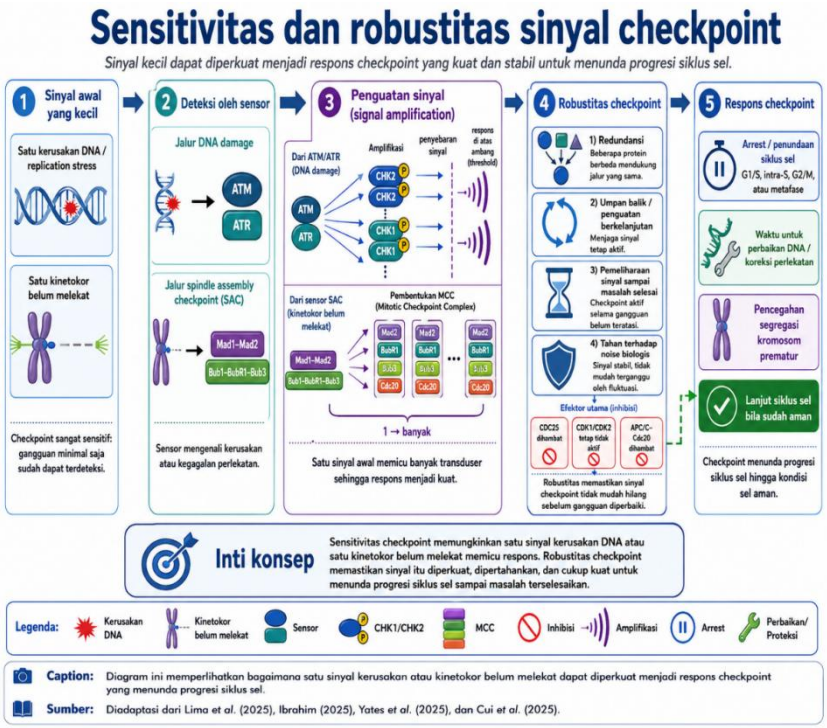
Gambar 4. 14 Model Sensor–Transduser–Efektor Pada Checkpoint Siklus Sel

Sumber: Diadaptasi dari Yates *et al*. (2025), Cui *et al*. (2025), Lima *et al*. (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menunjukkan bagaimana gangguan biologis dideteksi oleh sensor, diteruskan oleh transduser, dan menghasilkan respons efektor berupa arrest, perbaikan, apoptosis, atau lanjut siklus sel.

Sistem sensor–transduser–efektor juga menjelaskan mengapa checkpoint dapat menjadi sangat sensitif dan robust (Lima *et al*., 2025). Satu kinetokor yang belum melekat dapat cukup untuk mempertahankan SAC aktif dan menunda anafase (Lima *et al*., 2025; Ibrahim, 2025). Kerusakan DNA dalam jumlah kecil juga dapat mengaktifkan jaringan DDR yang memperlambat siklus sel dan memprioritaskan perbaikan (Yates *et al*., 2025; Cui *et al*., 2025). Robustitas checkpoint diperlukan karena kesalahan kecil dalam pewarisan genom dapat berakumulasi dan berdampak besar pada

generasi sel berikutnya (Matthews *et al*., 2022). Oleh karena itu, checkpoint memiliki sensitivitas tinggi terhadap gangguan sekaligus kemampuan integratif untuk menentukan intensitas respons sesuai tingkat kerusakan (Yates *et al*., 2025; Cui *et al*., 2025).



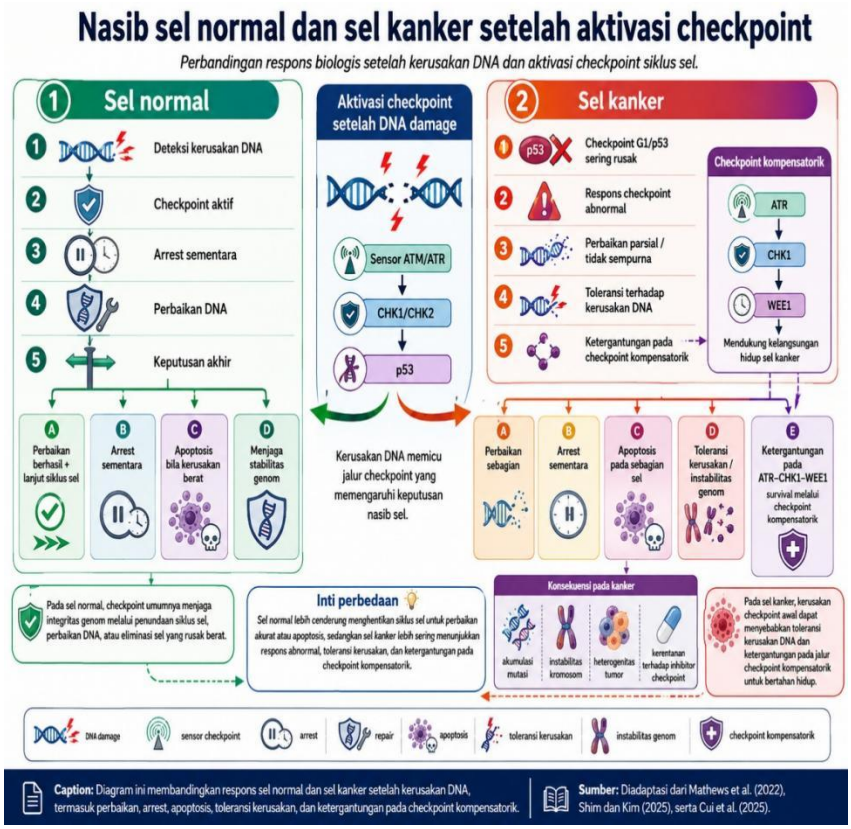
Gambar 4. 15 Sensitivitas dan *Robustitas Sinyal Checkpoint*
Sumber: Diadaptasi dari Lima *et al*. (2025), Ibrahim (2025), Yates *et al*. (2025), dan Cui *et al*. (2025).

Gambar ini memperlihatkan bagaimana satu sinyal kerusakan atau kinetokor belum melekat dapat diperkuat menjadi respons checkpoint yang menunda progresi siklus sel.

4.9 Checkpoint dan Nasib Sel setelah Kerusakan

Checkpoint tidak selalu menghasilkan satu respons yang sama, karena nasib sel setelah kerusakan bergantung pada jenis kerusakan, intensitas kerusakan, fase siklus sel, dan kemampuan perbaikan sel (Cui *et al*., 2025). Jika kerusakan ringan dan dapat diperbaiki,

checkpoint biasanya menunda siklus sel sementara sebelum sel melanjutkan proliferasi (Cui *et al*., 2025; Yates *et al*., 2025). Jika kerusakan berat atau tidak dapat diperbaiki, checkpoint dapat mengarahkan sel menuju apoptosis, senescence, atau penghentian siklus jangka panjang (Matthews *et al*., 2022; Cui *et al*., 2025). p53 merupakan salah satu regulator penting yang dapat menghubungkan kerusakan DNA dengan arrest, perbaikan, senescence, atau apoptosis (Cui *et al*., 2025; Goyal *et al*., 2025). Dengan demikian, checkpoint juga berfungsi sebagai sistem penentu nasib sel setelah stres genotoksik (Cui *et al*., 2025; Matthews *et al*., 2022).

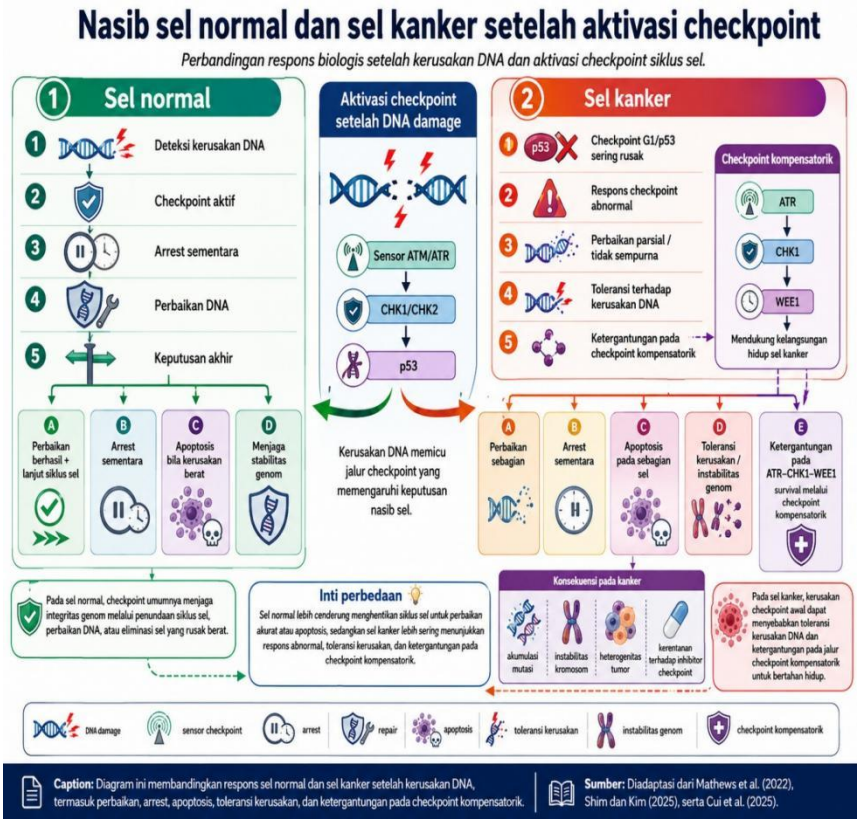


Gambar 4. 16 Checkpoint dan Keputusan Nasib Sel Setelah DNA *Damage*

Sumber: Diadaptasi dari Cui *et al*. (2025), Matthews *et al*. (2022), dan Goyal *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan empat kemungkinan nasib sel setelah kerusakan DNA, yaitu perbaikan dan lanjut siklus, arrest sementara, senescence, atau apoptosis.

Pada konteks kanker, keputusan nasib sel akibat checkpoint sering mengalami perubahan karena mutasi pada TP53, ATM, RB, BRCA, atau regulator DDR lain dapat mengubah respons terhadap kerusakan DNA (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025). Sel kanker dapat menoleransi tingkat kerusakan genom tertentu, tetapi juga dapat menjadi rentan terhadap inhibitor checkpoint tertentu karena ketergantungan kompensatorik pada jalur yang masih utuh (Shim & Kim, 2025). Mutasi TP53 atau ATM dapat membuat tumor bergantung pada jalur ATR–CHK1–WEE1 untuk mempertahankan kelangsungan hidup saat mengalami stres replikasi (Shim & Kim, 2025). Ketergantungan tersebut menjadi dasar penggunaan konsep synthetic lethality dalam terapi kanker berbasis DDR inhibitor (Shim & Kim, 2025). Oleh karena itu, checkpoint tidak hanya menentukan nasib sel normal setelah kerusakan, tetapi juga menentukan kerentanan terapi pada sel kanker (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025).



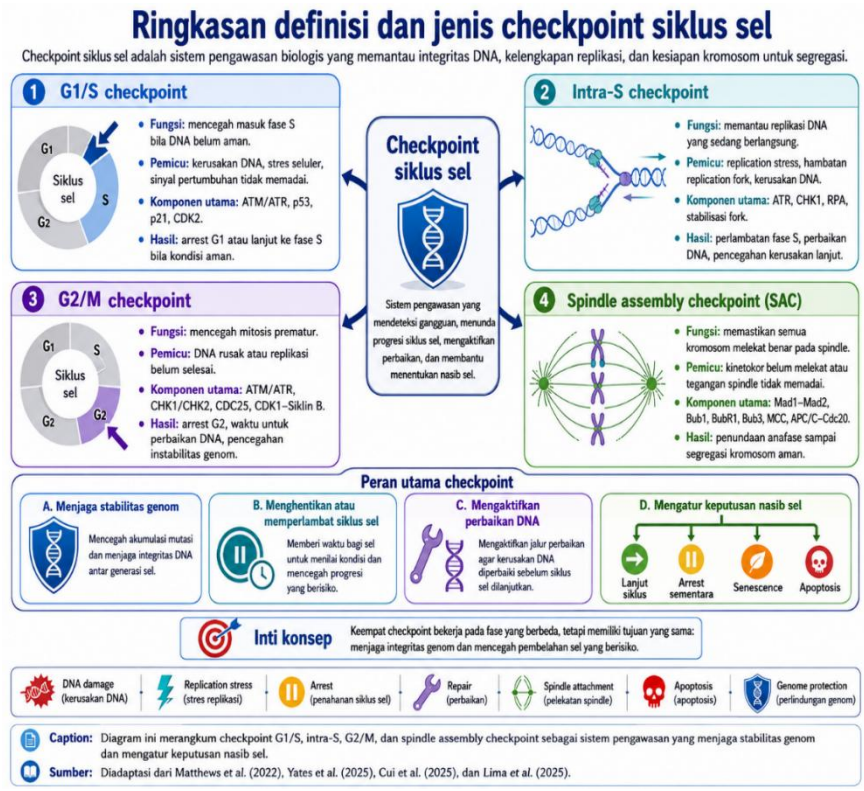
Gambar 4. 17 Nasib Sel Normal dan Sel Kanker Setelah Aktivasi Checkpoint

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Shim dan Kim (2025), serta Cui *et al*. (2025).

Gambar ini membandingkan respons sel normal dan sel kanker setelah kerusakan DNA, termasuk perbaikan, arrest, apoptosis, toleransi kerusakan, dan ketergantungan pada checkpoint kompensatorik.

Checkpoint pada siklus sel adalah sistem pengawasan molekuler yang memastikan setiap fase hanya dilanjutkan jika kondisi biologis sel aman dan lengkap (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Checkpoint bekerja melalui komponen sensor, transduser, dan efektor yang mendeteksi gangguan lalu mengubah aktivitas regulator siklus sel (Yates *et al*., 2025; Cui *et al*., 2025). Checkpoint G1/S mencegah replikasi DNA yang rusak, checkpoint intra-S menjaga

stabilitas replication fork, checkpoint G2/M mencegah mitosis prematur, dan spindle assembly checkpoint mencegah anafase sebelum kromosom melekat benar pada spindle (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025; Lima *et al*., 2025). Kegagalan checkpoint dapat menyebabkan mutasi, chromosomal instability, aneuploidi, dan kanker (Matthews *et al*., 2022). Dengan demikian, definisi checkpoint harus mencakup fungsi pengawasan, integrasi sinyal, pengambilan keputusan, dan pemeliharaan stabilitas genom (Cui *et al*., 2025; Yates *et al*., 2025).



Gambar 4. 18 Ringkasan Definisi dan Jenis Checkpoint Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Yates *et al*. (2025), Cui *et al*. (2025), dan Lima *et al*. (2025).

Gambar ini merangkum checkpoint G1/S, intra-S, G2/M, dan spindle assembly checkpoint sebagai sistem pengawasan yang menjaga stabilitas genom dan mengatur keputusan nasib sel.

DAFTAR PUSTAKA

Cui, X., *et al*. (2025). DNA damage response and cell fate decisions across contexts. *Journal article/review*.

Goyal, A., *et al*. (2025). Targeting p53–p21 signaling to enhance mesenchymal stem cell function. *Journal article/review*.

Giuntini, F., *et al*. (2025). The leading role of MYC in DNA damage response. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*.

Ibrahim, B. (2025). Dynamics of spindle assembly and position checkpoints. *Journal article/review*.

Lang, F., *et al*. (2025). Targeting cell cycle checkpoints for glioma therapy. *Pharmacology & Therapeutics*.

Lima, I., *et al*. (2025). The spindle assembly checkpoint: Molecular mechanisms and kinase-targeted drug discovery. *Drug Discovery Today*.

Marcut, L., *et al*. (2025). Targeting DNA damage response and immune crosstalk in cancer: Mechanistic insights and therapeutic opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*.

Matthews, H. K., Bertoli, C., & de Bruin, R. A. M. (2022). Cell cycle control in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 23*, 74–88.

Merulla, A. E., *et al*. (2025). Computational modeling of ATM signaling: A predictive framework. *npj Systems Biology and Applications*.

Shim, Y. J., & Kim, H. (2025). Therapeutic targeting of DNA damage response pathways. *Brain Tumor Research and Treatment*.

Sitry-Shevah, D., *et al*. (2024). The mitotic checkpoint complex controls the association of Cdc20 with APC/C. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 121*, e2413089121.

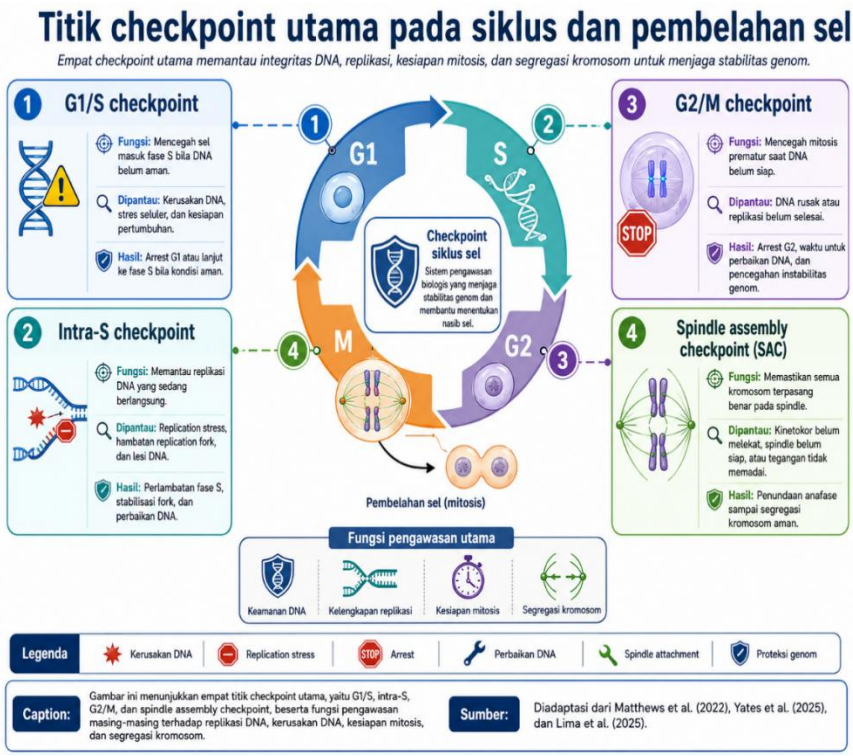
Yates, L. A., Zhang, X., & colleagues. (2025). DNA damage and replication stress checkpoints. *Annual Review of Biochemistry, 94*, 195–221.

BAB 5

TITIK *CHECKPOINT* PADA PEMBELAHAN SEL

5.1 Pendahuluan: Titik Checkpoint sebagai Pengendali Transisi Pembelahan Sel

Titik checkpoint pada pembelahan sel adalah lokasi pengawasan molekuler yang menentukan apakah sel boleh melanjutkan transisi dari satu fase ke fase berikutnya atau harus menunda progresi untuk memperbaiki gangguan biologis yang terdeteksi (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Checkpoint tersebut bekerja pada beberapa titik utama, yaitu checkpoint G1/S, checkpoint intra-S, checkpoint G2/M, dan spindle assembly checkpoint pada fase mitosis (Matthews *et al*., 2022; Lima *et al*., 2025). Menurut Yates *et al*. (2025), checkpoint kerusakan DNA dan stres replikasi merupakan kaskade sinyal yang menghentikan atau memperlambat progresi siklus sel ketika DNA rusak atau replikasi DNA terhambat. Spindle assembly checkpoint memastikan kromosom tidak dipisahkan sebelum semua kinetokor melekat dengan benar pada mikrotubulus spindle (Lima *et al*., 2025). Dengan demikian, titik checkpoint berfungsi sebagai "gerbang biologis" yang menjaga agar pembelahan sel berlangsung akurat, terkoordinasi, dan tidak menghasilkan ketidakstabilan genom (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025).



Gambar 5. 1 Titik Checkpoint Utama Pada Siklus dan Pembelahan Sel

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Yates *et al*. (2025), dan Lima *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan empat titik checkpoint utama, yaitu G1/S, intra-S, G2/M, dan spindle assembly checkpoint, beserta fungsi pengawasan masing-masing terhadap replikasi DNA, kerusakan DNA, kesiapan mitosis, dan segregasi kromosom.

Secara fungsional, checkpoint tidak hanya menunda siklus sel, tetapi juga mengarahkan sel menuju perbaikan DNA, senescence, apoptosis, atau kematian mitotik apabila kerusakan tidak dapat diperbaiki (Matthews *et al*., 2022; Cui *et al*., 2025). Pada sel normal, checkpoint membantu mempertahankan stabilitas genom dengan mencegah replikasi DNA rusak dan mencegah segregasi kromosom yang keliru (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Pada sel kanker, sebagian checkpoint sering rusak, tetapi checkpoint lain dapat tetap

aktif dan menjadi jalur kompensatorik yang mendukung kelangsungan hidup tumor (Shim & Kim, 2025). Mutasi TP53 atau ATM dapat mengganggu checkpoint utama dan membuat sel tumor lebih bergantung pada jalur ATR–CHK1–WEE1 untuk bertahan dari stres replikasi (Shim & Kim, 2025). Oleh karena itu, pemahaman tentang titik checkpoint sangat penting untuk menjelaskan biologi pembelahan normal, asal-usul instabilitas genom, dan dasar terapi kanker bertarget checkpoint (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025).

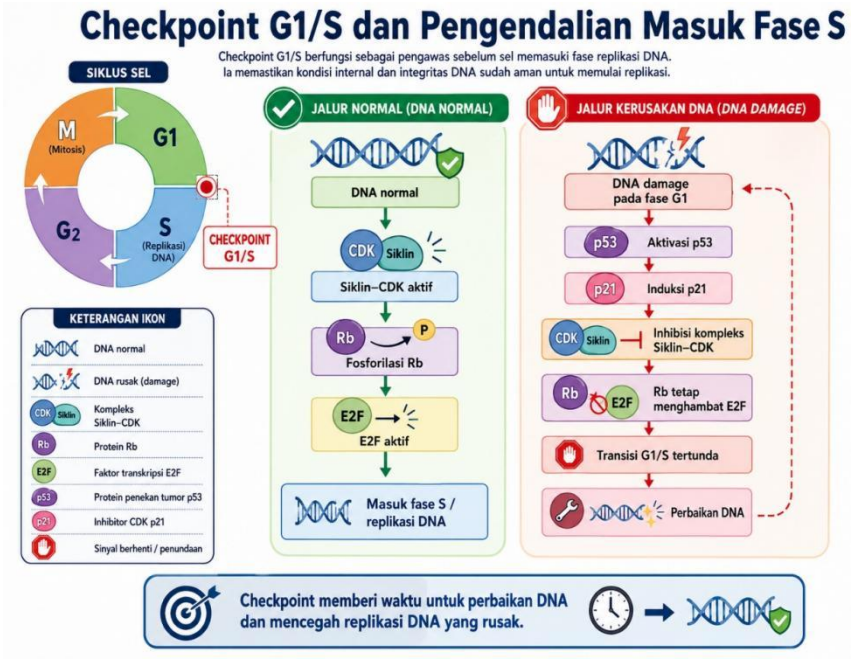


Gambar 5. 2 Alur Keputusan Checkpoint Pada Pembelahan Sel
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Cui *et al*. (2025), dan Shim dan Kim (2025).

Gambar ini memperlihatkan kemungkinan keputusan checkpoint, yaitu lanjut siklus, arrest sementara, perbaikan DNA, senescence, apoptosis, atau kematian mitotik.

5.2 *Checkpoint* G1/S sebagai Titik Seleksi Sebelum Replikasi DNA

Checkpoint G1/S merupakan titik pengawasan yang menentukan apakah sel dapat memasuki fase S dan menggandakan DNA (Matthews *et al*., 2022; Pluta *et al*., 2024). Checkpoint ini menilai integritas DNA, kecukupan sinyal pertumbuhan, status nutrisi, ukuran sel, serta kesiapan regulator siklus sel sebelum replikasi dimulai (Matthews *et al*., 2022; Pluta *et al*., 2024). Pada sel mamalia, jalur p53–p21 berperan penting dalam menahan progresi G1/S ketika DNA mengalami kerusakan (Matthews *et al*., 2022). p21 dapat menghambat aktivitas CDK yang diperlukan untuk transisi G1/S, sehingga sel tidak masuk ke fase S sebelum kerusakan DNA diperbaiki (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Dengan demikian, checkpoint G1/S berfungsi sebagai titik seleksi awal yang mencegah penggandaan DNA yang telah rusak (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025).

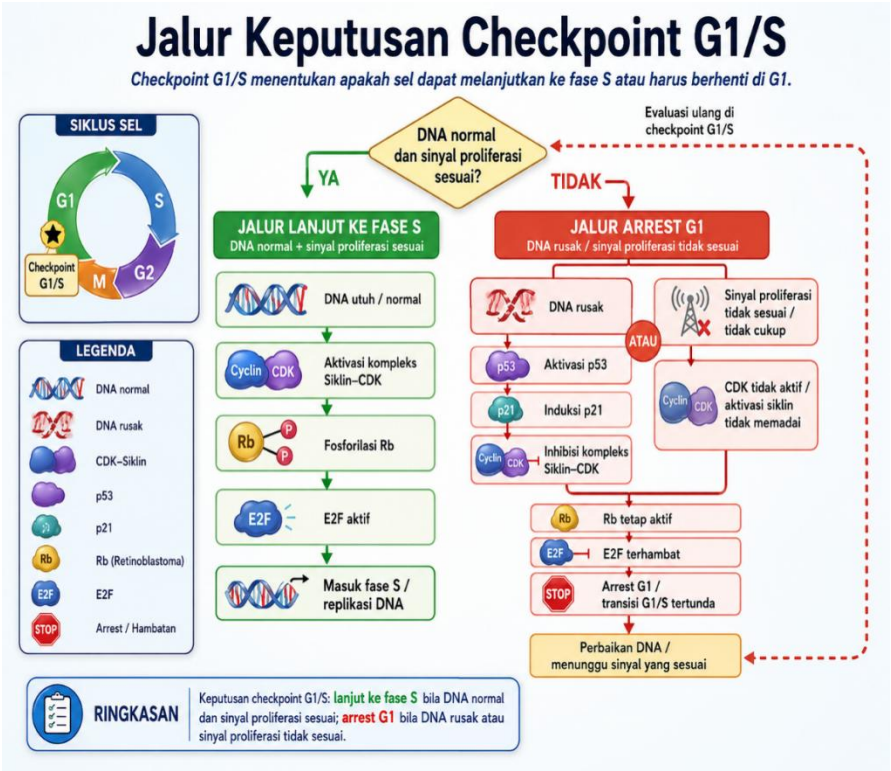


Gambar 5. 3 Checkpoint G1/S dan Pengendalian Masuk Fase S

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Yates *et al*. (2025), dan Pluta *et al*. (2024).

Gambar ini menunjukkan DNA damage pada fase G1 yang mengaktifkan p53–p21, menghambat aktivitas CDK, dan menunda transisi menuju fase S.

Checkpoint G1/S penting karena fase S merupakan tahap ketika kesalahan DNA dapat digandakan menjadi mutasi permanen pada kedua salinan DNA (Yates *et al*., 2025). Jika checkpoint G1/S gagal, sel dapat memasuki fase replikasi dengan DNA rusak atau sinyal pertumbuhan abnormal (Matthews *et al*., 2022). Pada kanker, jalur G1/S sering terganggu melalui mutasi TP53, gangguan RB, aktivasi cyclin D–CDK4/6, atau deregulasi E2F (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025). Kerusakan checkpoint G1/S membuat sel kanker sering bergantung pada checkpoint fase S dan G2/M untuk bertahan dari akumulasi kerusakan genom (Shim & Kim, 2025). Ketergantungan ini menjadikan checkpoint hilir sebagai target terapi, terutama melalui penghambatan ATR, CHK1, WEE1, atau kombinasi dengan agen perusak DNA (Shim & Kim, 2025; Kumar *et al*., 2025).



Gambar 5. 4 Jalur Keputusan Checkpoint G1/S

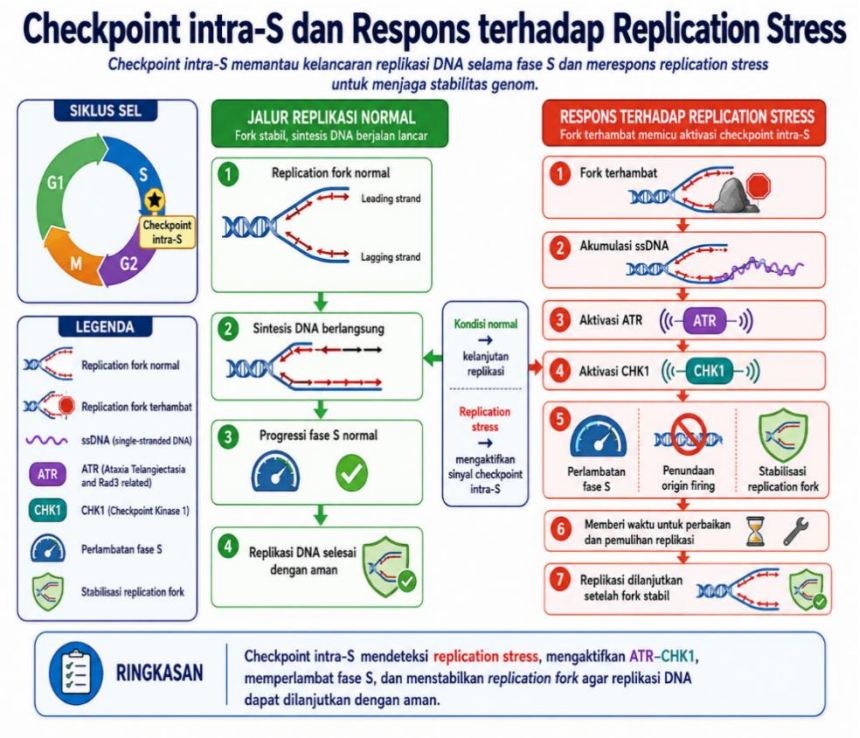
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Yates *et al*. (2025), dan Shim dan Kim (2025).

Gambar ini menunjukkan dua jalur utama pada checkpoint G1/S, yaitu lanjut ke fase S ketika DNA normal dan arrest G1 ketika DNA rusak atau sinyal proliferasi tidak sesuai.

5.3 Checkpoint Intra-S sebagai Pengawas Stres Replikasi

Checkpoint intra-S adalah titik pengawasan yang bekerja selama fase S untuk memastikan replikasi DNA berlangsung stabil dan lengkap (Yates *et al*., 2025). Checkpoint ini mendeteksi gangguan pada replication fork yang dapat muncul akibat DNA damage, konflik transkripsi–replikasi, kekurangan nukleotida, struktur DNA kompleks, atau oncogene-induced replication stress (Yates *et al*., 2025; Giuntini *et al*., 2025). ATR merupakan kinase utama pada

checkpoint intra-S karena ATR merespons akumulasi single-stranded DNA dan struktur replication fork yang mengalami hambatan (Yates *et al*., 2025). Aktivasi ATR mengarah pada aktivasi CHK1, yang kemudian memperlambat progresi fase S, menghambat origin firing berlebihan, dan membantu stabilisasi replication fork (Yates *et al*., 2025; Shim & Kim, 2025). Oleh karena itu, checkpoint intra-S menjaga agar replikasi DNA tidak berubah menjadi sumber instabilitas genom (Yates *et al*., 2025).

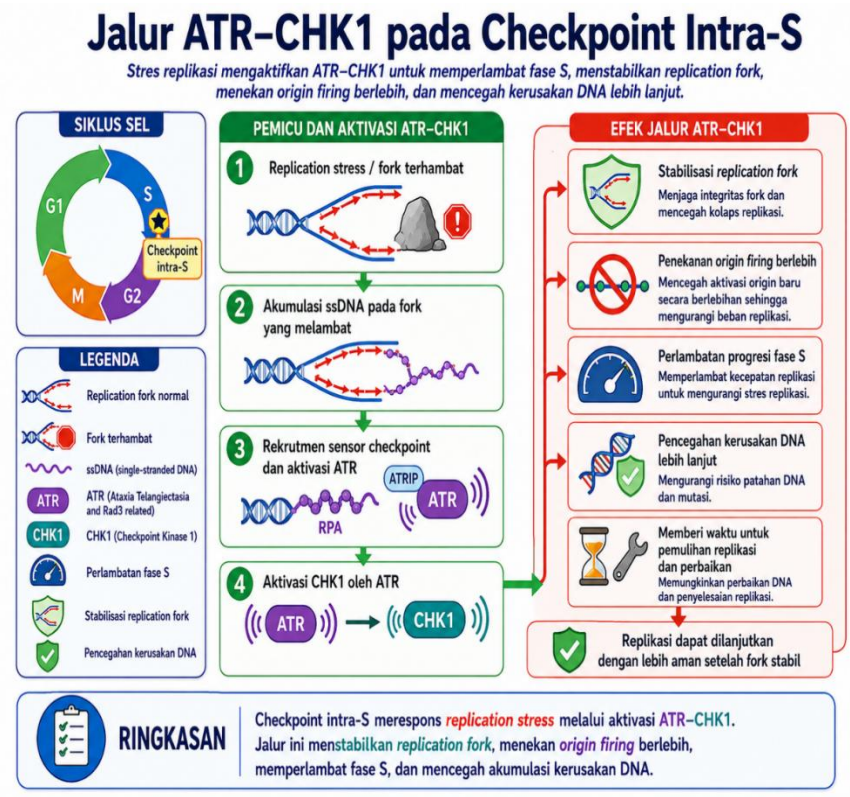


Gambar 5. 5 Checkpoint Intra-S dan Respons Terhadap *Replication Stress*

Sumber: Diadaptasi dari Yates *et al*. (2025), Shim dan Kim (2025), dan Giuntini *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan replication fork normal, fork yang terhambat, aktivasi ATR–CHK1, perlambatan fase S, dan stabilisasi replication fork.

Kegagalan checkpoint intra-S dapat menyebabkan fork collapse, double-strand breaks, replikasi tidak lengkap, dan akumulasi kerusakan kromosom (Yates *et al*., 2025). Sel kanker sering mengalami stres replikasi tinggi karena aktivasi onkogen, deregulasi CDK, kerusakan checkpoint G1/S, atau defisiensi jalur DNA repair (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025). Tumor dengan stres replikasi tinggi sering bergantung pada ATR–CHK1 untuk mencegah kerusakan DNA mencapai tingkat letal (Shim & Kim, 2025). Ketergantungan ini menjadi dasar pengembangan ATR inhibitor dan CHK1 inhibitor sebagai terapi kanker, terutama pada tumor dengan defisiensi DNA damage response (Shim & Kim, 2025; Su *et al*., 2025). Su *et al*. (2025) mencatat bahwa beberapa ATR inhibitor, termasuk berzosertib, ceralasertib, elimusertib, dan camonsertib, sedang dikembangkan dalam konteks terapi kanker.



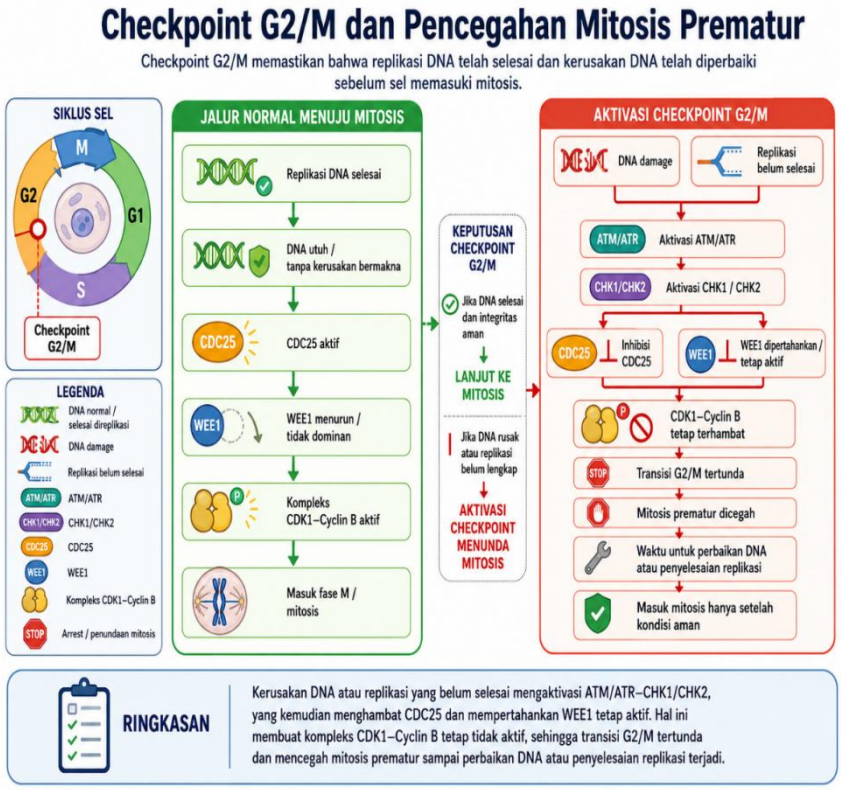
Gambar 5. 6 Jalur ATR–CHK1 pada Checkpoint Intra-S

Sumber: Diadaptasi dari Yates *et al*. (2025), Shim dan Kim (2025), dan Su *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan stres replikasi yang mengaktifkan ATR, aktivasi CHK1, stabilisasi replication fork, penekanan origin firing berlebih, dan pencegahan kerusakan DNA lebih lanjut.

5.4 Checkpoint G2/M sebagai Titik Pengawasan Sebelum Mitosis

Checkpoint G2/M adalah titik pengawasan yang mencegah sel memasuki mitosis sebelum DNA selesai direplikasi dan kerusakan DNA diperbaiki (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Checkpoint ini sangat penting karena mitosis merupakan fase ketika kromosom dikondensasi dan dipisahkan, sehingga DNA yang masih rusak atau belum lengkap dapat menyebabkan fragmentasi kromosom dan salah segregasi (Matthews *et al*., 2022). Jalur ATM–CHK2 dan ATR–CHK1 dapat menghambat CDC25, mempertahankan CDK1 dalam keadaan tidak aktif, dan menunda aktivasi kompleks CDK1–cyclin B (Shim & Kim, 2025; Kumar *et al*., 2025). WEE1 juga mempertahankan penghambatan CDK1 sehingga sel tidak masuk mitosis secara prematur (Kumar *et al*., 2025; Tang *et al*., 2023). Dengan demikian, checkpoint G2/M merupakan gerbang terakhir yang memastikan genom siap dibagi sebelum sel memasuki fase M (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025).



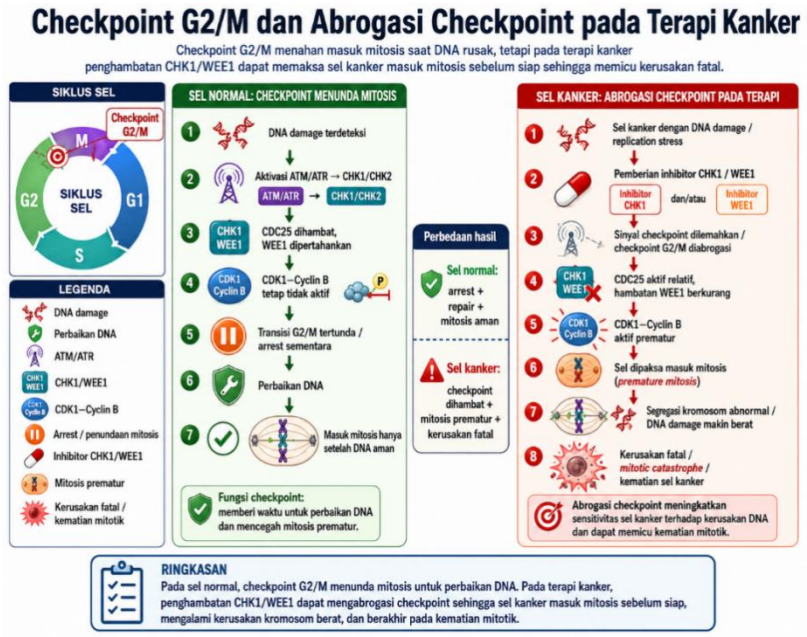
Gambar 5. 7 Checkpoint G2/M dan Pencegahan Mitosis Prematur

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Yates *et al*. (2025), Shim dan Kim (2025), serta Kumar *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan DNA damage atau replikasi belum selesai yang mengaktifkan ATM/ATR–CHK1/CHK2, menghambat CDC25, mempertahankan WEE1, dan menahan aktivitas CDK1–cyclin B.

Checkpoint G2/M sangat relevan dalam kanker karena banyak tumor kehilangan checkpoint G1/S dan menjadi bergantung pada checkpoint G2/M untuk bertahan dari kerusakan DNA (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025). Jika checkpoint G2/M dihambat pada sel kanker dengan stres replikasi tinggi, sel dapat dipaksa masuk mitosis dengan DNA rusak dan mengalami kematian mitotik (Shim & Kim, 2025; Kumar *et al*., 2025). Inhibitor CHK1 dan WEE1 telah dikaji sebagai pendekatan untuk melemahkan checkpoint G2/M dan meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap radiasi atau

kemoterapi (Melia *et al*., 2025). Melia *et al*. (2025) menunjukkan bahwa penghambatan CHK1 atau WEE1 dapat meningkatkan radiosensitivitas model kanker kepala dan leher melalui abrogasi checkpoint G2/M serta persistensi double-strand breaks. Oleh karena itu, checkpoint G2/M menjadi titik penting yang menghubungkan biologi pembelahan sel dengan terapi kanker berbasis kerusakan DNA (Shim & Kim, 2025; Melia *et al*., 2025).



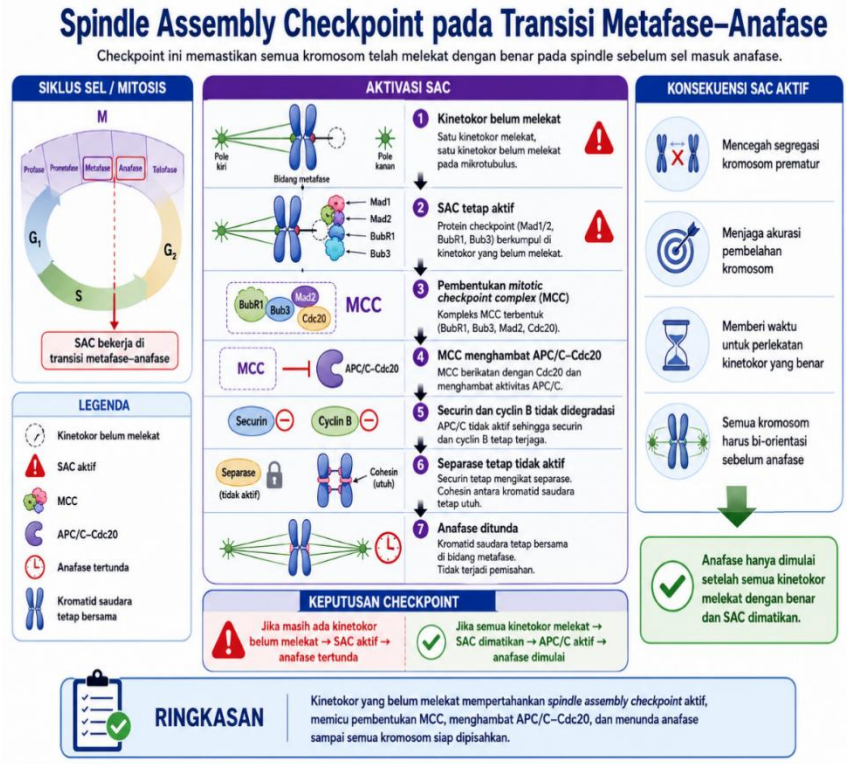
Gambar 5. 8 Checkpoint G2/M dan Abrogasi Checkpoint Pada Terapi Kanker

Sumber: Diadaptasi dari Shim dan Kim (2025), Kumar *et al*. (2025), Tang *et al*. (2023), dan Melia *et al*. (2025).

Gambar ini memperlihatkan sel normal yang menunda mitosis untuk perbaikan DNA, serta sel kanker yang dipaksa masuk mitosis setelah penghambatan CHK1/WEE1 sehingga mengalami kerusakan fatal.

5.5 *Spindle Assembly Checkpoint* sebagai Titik Pengawasan Metafase–Anafase

Spindle assembly checkpoint atau SAC adalah checkpoint mitotik yang memastikan anafase tidak dimulai sebelum semua kromosom melekat secara benar pada spindle (Lima *et al*., 2025). SAC bekerja dengan mendeteksi kinetokor yang belum melekat pada mikrotubulus atau belum memperoleh tegangan yang memadai (Lima *et al*., 2025; Sethi *et al*., 2025). Ketika kinetokor belum melekat, komponen checkpoint membentuk mitotic checkpoint complex yang menghambat APC/C–Cdc20 (Sitry-Shevah *et al*., 2024). Hambatan terhadap APC/C–Cdc20 mencegah degradasi securin dan cyclin B, sehingga separase tidak aktif dan kromatid saudara tidak dipisahkan (Sitry-Shevah *et al*., 2024; Zhang *et al*., 2024). Dengan demikian, SAC menjaga agar transisi metafase–anafase hanya terjadi setelah semua kromosom siap untuk segregasi akurat (Lima *et al*., 2025; Sethi *et al*., 2025).



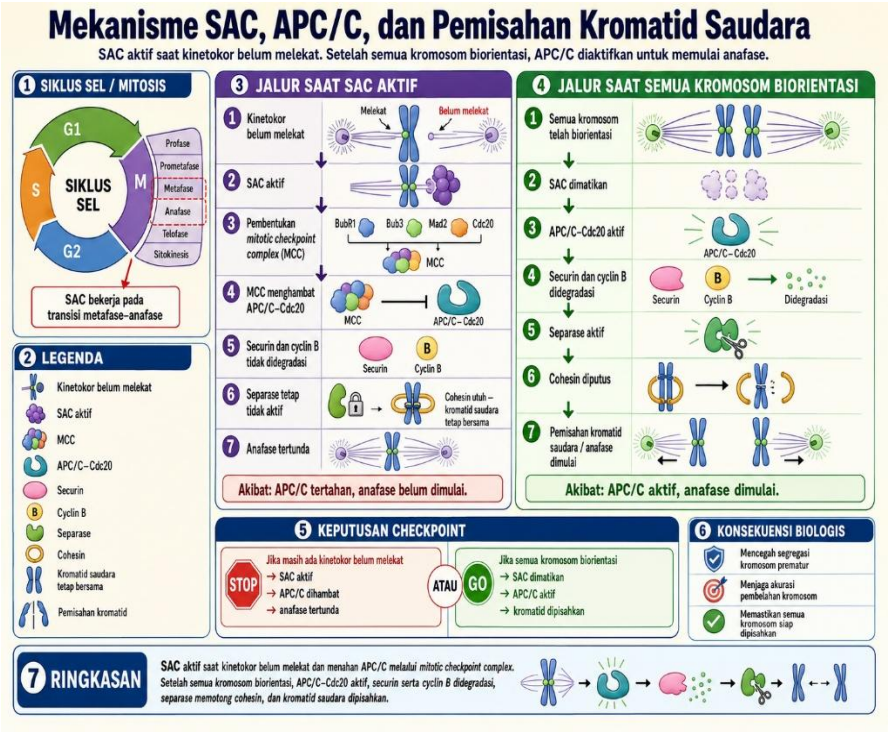
Gambar 5. 9 *Spindle Assembly Checkpoint* Pada Transisi Metafase–Anafase

Sumber: Diadaptasi dari Lima *et al*. (2025), Sethi *et al*. (2025), dan Sitry-Shevah *et al*. (2024).

Gambar ini menunjukkan kinetokor belum melekat yang mempertahankan SAC aktif, pembentukan mitotic checkpoint complex, penghambatan APC/C–Cdc20, dan penundaan anafase.

SAC memiliki sensitivitas tinggi karena satu kinetokor yang belum melekat dapat cukup untuk menunda anafase (Lima *et al*., 2025). Lima *et al*. (2025) menjelaskan bahwa SAC bekerja secara sensitif, responsif, dan robust untuk menjamin segregasi kromosom yang benar sebelum anafase. Jika SAC gagal atau terlalu lemah, kromosom dapat salah segregasi dan menghasilkan aneuploidi (Matthews *et al*., 2022; Lima *et al*., 2025). Jika SAC terlalu kuat atau terlalu lama aktif, sel dapat mengalami arrest mitotik berkepanjangan yang dapat berakhir pada apoptosis atau mitotic slippage (Matthews

et al., 2022). Oleh karena itu, SAC harus seimbang agar cukup kuat untuk mencegah salah segregasi, tetapi tetap dapat dimatikan ketika semua kromosom telah terikat secara benar (Lima *et al*., 2025; Sethi *et al*., 2025).



Gambar 5. 10 Mekanisme SAC, APC/C, dan Pemisahan Kromatid Saudara

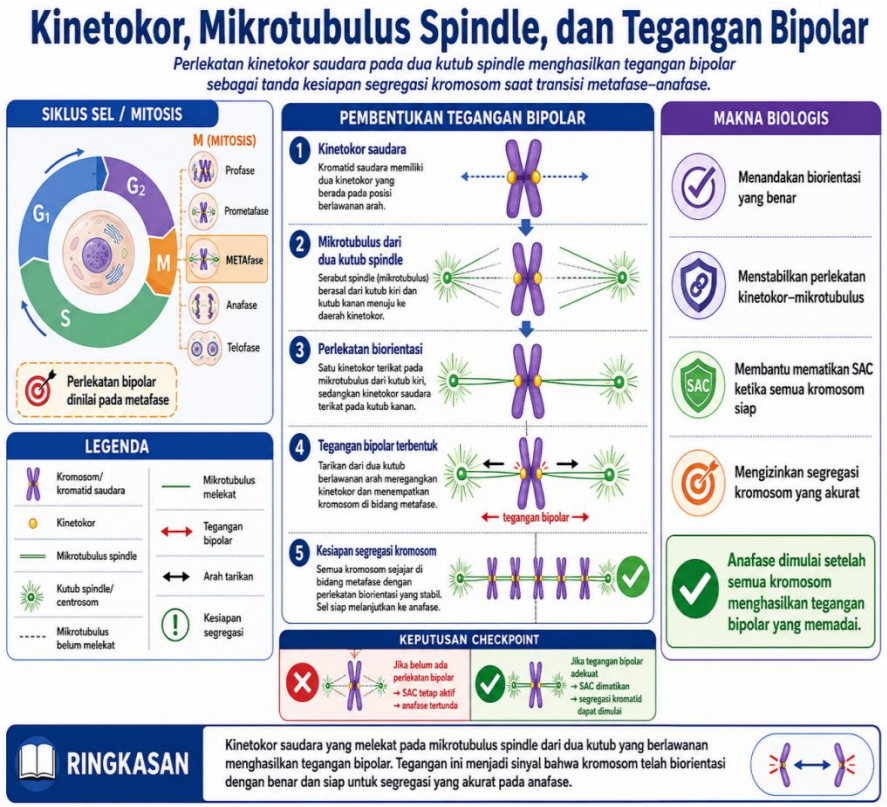
Sumber: Diadaptasi dari Lima *et al*. (2025), Sitry-Shevah *et al*. (2024), Sethi *et al*. (2025), dan Zhang *et al*. (2024).

Gambar ini menunjukkan SAC aktif ketika kinetokor belum melekat, APC/C tertahan oleh mitotic checkpoint complex, serta aktivasi APC/C ketika semua kromosom telah biorientasi.

5.6 Kinetokor, Tegangan Spindle, dan Koreksi Kesalahan Perlekatan

Kinetokor adalah kompleks protein besar pada sentromer yang menghubungkan kromosom dengan mikrotubulus spindle selama

mitosis (Sethi *et al*., 2025). Kinetokor tidak hanya menjadi tempat docking mikrotubulus, tetapi juga berperan sebagai pusat sinyal SAC dan pengatur koordinasi antara perlekatan kromosom dengan pemadaman checkpoint (Sethi *et al*., 2025). Biorientasi yang benar terjadi ketika dua kinetokor saudara melekat pada mikrotubulus dari dua kutub spindle yang berlawanan dan menghasilkan tegangan mekanik yang sesuai (Lima *et al*., 2025). Tegangan ini membantu menstabilkan perlekatan yang benar dan membedakan perlekatan yang salah dari perlekatan bipolar yang fungsional (Lima *et al*., 2025; Sethi *et al*., 2025). Oleh karena itu, titik checkpoint mitotik sangat bergantung pada kemampuan kinetokor membaca status perlekatan dan tegangan spindle (Lima *et al*., 2025; Sethi *et al*., 2025).

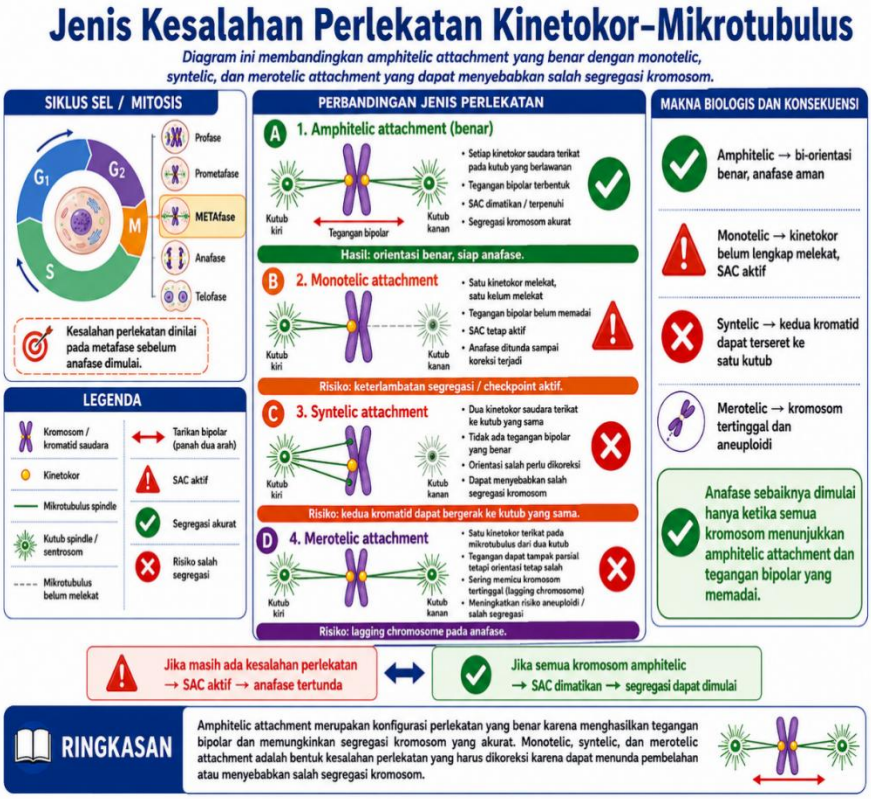


Gambar 5. 11 Kinetokor, Mikrotubulus Spindle, Dan Tegangan Bipolar

Sumber: Diadaptasi dari Sethi *et al*. (2025), Lima *et al*. (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menunjukkan kinetokor saudara yang melekat pada mikrotubulus dari dua kutub spindle, menghasilkan tegangan bipolar sebagai tanda kesiapan segregasi kromosom.

Kesalahan perlekatan kinetokor dapat berupa monotelic, syntelic, atau merotelic attachment (Matthews *et al*., 2022; Lima *et al*., 2025). Monotelic attachment terjadi ketika satu kinetokor belum melekat, syntelic attachment terjadi ketika dua kinetokor saudara melekat pada kutub yang sama, dan merotelic attachment terjadi ketika satu kinetokor melekat pada dua kutub spindle (Matthews *et al*., 2022). Merotelic attachment berbahaya karena dapat menghasilkan lagging chromosome dan kadang tidak cukup kuat mengaktifkan SAC (Matthews *et al*., 2022; Lima *et al*., 2025). Aurora B kinase membantu koreksi kesalahan perlekatan dengan mendestabilkan perlekatan yang tidak menghasilkan tegangan yang benar (Lima *et al*., 2025). Karena itu, koreksi kinetokor–mikrotubulus merupakan bagian penting dari titik checkpoint metafase sebelum anafase dimulai (Lima *et al*., 2025; Matthews *et al*., 2022).



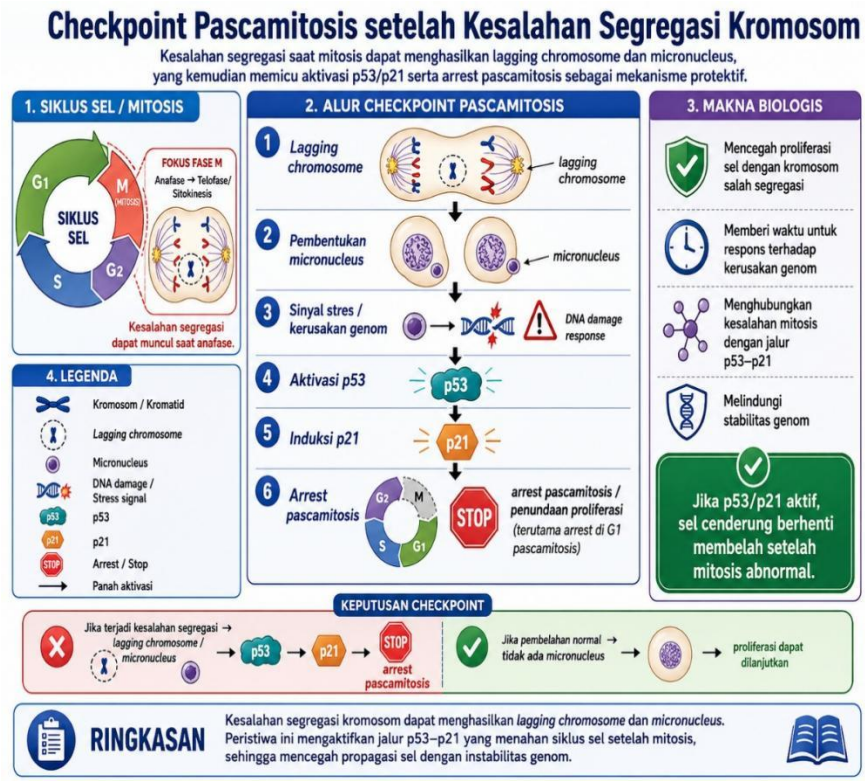
Gambar 5. 12 Jenis Kesalahan Perlekatan Kinetokor–Mikrotubulus
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al.* (2022), Lima *et al.* (2025), dan Sethi *et al.* (2025).

Gambar ini membandingkan amphitelic attachment yang benar dengan monotelic, syntelic, dan merotelic attachment yang dapat menyebabkan salah segregasi kromosom.

5.7 Titik Checkpoint Pascamitosis dan Respons terhadap Kesalahan Segregasi

Checkpoint pascamitosis adalah respons pengawasan yang terjadi setelah sel keluar dari mitosis, terutama ketika sel anak menerima kromosom yang salah segregasi atau mengalami kerusakan struktural nukleus (Matthews *et al.*, 2022). Kesalahan segregasi dapat menghasilkan lagging chromosome, micronuclei, aneuploidi, atau

chromosomal instability (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025). Sel anak yang mengalami kerusakan pascamitosis dapat mengaktifkan p53, p21, senescence, atau arrest siklus sel untuk mencegah propagasi genom abnormal (Matthews *et al*., 2022). Respons ini penting karena tidak semua kesalahan mitosis dapat dicegah sepenuhnya oleh SAC (Matthews *et al*., 2022). Oleh karena itu, checkpoint pascamitosis bertindak sebagai lapisan pengawasan tambahan setelah pembelahan selesai (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025).



Gambar 5. 13 Checkpoint Pascamitosis Setelah Kesalahan Segregasi Kromosom

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022) dan Glaviano *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan lagging chromosome, micronucleus, aktivasi p53/p21, dan arrest pascamitosis sebagai respons terhadap kesalahan pembelahan.

Dalam konteks kanker, checkpoint pascamitosis sering tidak sempurna karena mutasi TP53 atau gangguan jalur arrest memungkinkan sel dengan aneuploidi tetap bertahan dan membelah (Matthews *et al*., 2022). Chromosomal instability dapat meningkatkan heterogenitas tumor, mempercepat evolusi klonal, dan membantu munculnya resistensi terapi (Glaviano *et al*., 2025). Namun, tingkat chromosomal instability yang terlalu tinggi dapat menjadi letal bagi sel tumor karena beban kesalahan genomik melampaui toleransi sel (Lima *et al*., 2025; Glaviano *et al*., 2025). Prinsip ini menjadi dasar strategi terapi yang meningkatkan kesalahan mitosis sampai melewati ambang toleransi sel kanker (Lima *et al*., 2025). Dengan demikian, titik checkpoint pascamitosis berperan dalam menyeimbangkan antara eliminasi sel abnormal dan peluang evolusi tumor (Matthews *et al*., 2022; Lima *et al*., 2025).

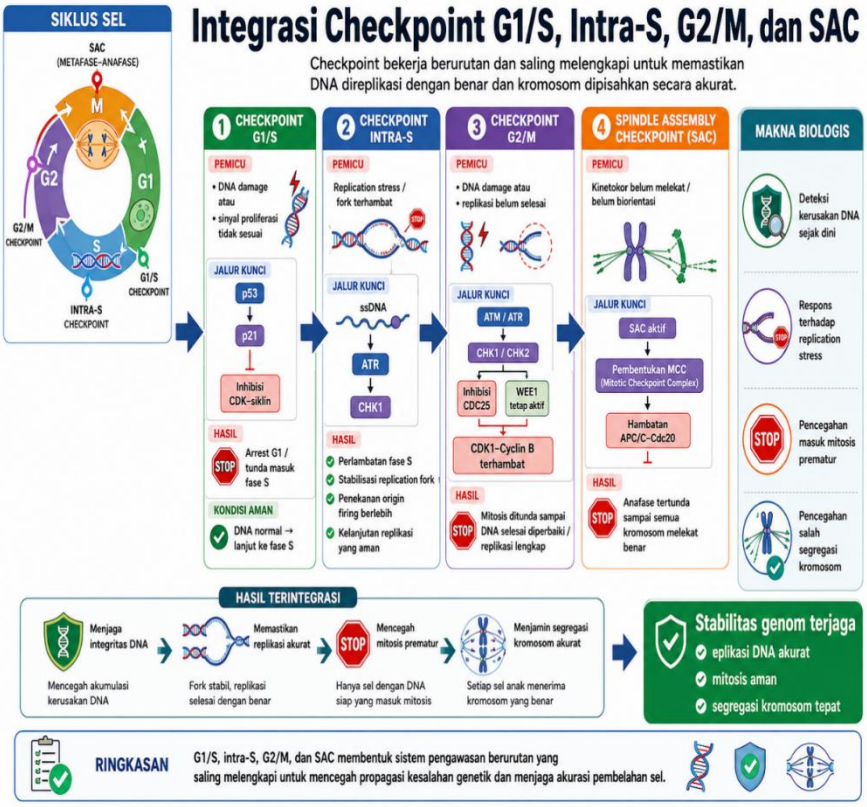


Gambar 5. 14 Nasib Sel Setelah Kesalahan Mitosis
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Glaviano *et al*. (2025), dan Lima *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan kemungkinan nasib sel setelah kesalahan mitosis, yaitu arrest pascamitosis, apoptosis, senescence, toleransi aneuploidi, atau evolusi tumor.

5.8 Integrasi Titik Checkpoint dalam Pembelahan Sel Normal dan Sel Kanker

Titik checkpoint pada pembelahan sel bekerja sebagai sistem terintegrasi, bukan sebagai mekanisme yang berdiri sendiri (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Checkpoint G1/S mencegah sel memulai replikasi ketika DNA rusak, checkpoint intra-S menstabilkan replikasi yang sedang berlangsung, checkpoint G2/M mencegah mitosis prematur, dan SAC mencegah pemisahan kromosom sebelum semua kinetokor siap (Matthews *et al*., 2022; Lima *et al*., 2025). Jika satu checkpoint rusak, sel dapat menjadi lebih bergantung pada checkpoint lain sebagai kompensasi (Shim & Kim, 2025). Pada sel kanker dengan TP53 atau ATM yang terganggu, jalur ATR–CHK1–WEE1 dapat menjadi penopang utama kelangsungan hidup sel di bawah tekanan replikasi dan kerusakan DNA (Shim & Kim, 2025). Oleh karena itu, pemahaman integratif tentang titik checkpoint penting untuk menjelaskan mengapa kombinasi terapi sering lebih efektif daripada penargetan satu jalur saja (Shim & Kim, 2025; Kumar *et al*., 2025).



Gambar 5. 15 Integrasi Checkpoint G1/S, intra-S, G2/M, dan SAC

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Yates *et al*. (2025), Lima *et al*. (2025), dan Shim dan Kim (2025).

Gambar ini menunjukkan bahwa checkpoint bekerja berurutan dan saling melengkapi untuk menjaga agar DNA direplikasi dengan benar dan kromosom dipisahkan secara akurat.

Dalam terapi kanker, titik checkpoint dapat dimanfaatkan melalui dua prinsip utama, yaitu memperbaiki kontrol proliferasi atau mengeksploitasi kelemahan checkpoint tumor (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025). Inhibitor ATR, CHK1, WEE1, MPS1, Aurora B, dan TTK dikembangkan untuk mengganggu kemampuan sel kanker bertahan dari kerusakan DNA atau kesalahan mitosis (Shim & Kim, 2025; Lima *et al*., 2025; Sun *et al*., 2024). TTK atau MPS1 merupakan komponen penting SAC dan telah diidentifikasi sebagai target potensial dalam kanker karena perannya dalam mitosis (Sun *et al*.,

2024). Penghambatan SAC dapat mendorong sel kanker melewati metafase secara prematur sehingga menghasilkan segregasi kromosom fatal (Lima *et al*., 2025). Namun, terapi checkpoint harus mempertimbangkan toksisitas pada jaringan normal yang juga aktif membelah, sehingga biomarker molekuler diperlukan untuk memilih pasien yang paling mungkin mendapat manfaat (Shim & Kim, 2025; Glaviano *et al*., 2025).



Gambar 5. 16 Titik Checkpoint Sebagai Target Terapi Kanker
Sumber: Diadaptasi dari Shim dan Kim (2025), Lima *et al*. (2025), Kumar *et al*. (2025), dan Sun *et al*. (2024).

Gambar ini menunjukkan target terapi pada checkpoint, termasuk ATR, CHK1, WEE1, MPS1/TTK, Aurora B, dan APC/C, serta kemungkinan efek berupa arrest, mitotic catastrophe, atau kematian sel tumor.

Titik checkpoint pada pembelahan sel adalah sistem pengawasan yang menjaga agar setiap fase siklus sel dilalui hanya ketika kondisi biologis sel memadai (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Checkpoint G1/S mencegah replikasi DNA rusak, checkpoint intra-S menjaga stabilitas replication fork, checkpoint G2/M mencegah mitosis prematur, dan spindle assembly checkpoint mencegah anafase sebelum kromosom melekat dengan benar pada spindle (Matthews *et al*., 2022; Lima *et al*., 2025). Kinetokor, tegangan spindle, APC/C–Cdc20, ATR–CHK1, ATM–CHK2, WEE1, p53, dan p21 merupakan komponen penting dalam pengawasan berbagai titik checkpoint (Yates *et al*., 2025; Lima *et al*., 2025; Shim & Kim, 2025). Pada sel normal, checkpoint mempertahankan stabilitas genom, sedangkan pada sel kanker, kerusakan checkpoint dan ketergantungan pada jalur kompensatorik dapat menciptakan peluang terapi (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025). Dengan demikian, pemahaman tentang titik checkpoint menjadi dasar penting untuk memahami pembelahan normal, instabilitas genom, tumorigenesis, dan terapi kanker berbasis checkpoint (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025).



Gambar 5. 17 Ringkasan Titik Checkpoint Pada Pembelahan Sel
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Yates *et al*. (2025), Lima *et al*. (2025), Shim dan Kim (2025), serta Glaviano *et al*. (2025).

Gambar ini merangkum checkpoint G1/S, intra-S, G2/M, SAC, checkpoint pascamitosis, serta hubungan masing-masing dengan stabilitas genom dan terapi kanker.

DAFTAR PUSTAKA

Glaviano, A., Foo, A. S. C., Lam, H. Y., Yap, K. C. H., Jacot, W., Jones, R. H., Eng, H., Nair, M. G., Makvandi, P., Geoerger, B., & Kulke, M. H. (2025). Cell cycle dysregulation in cancer. *Pharmacological Reviews*.

Giuntini, F., *et al*. (2025). The leading role of MYC in DNA damage response. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*.

Kumar, N. A., *et al*. (2025). Revisiting CHK1 and WEE1 kinases as therapeutic targets in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta Reviews on Cancer*.

Lima, I., Borges, F., & Pombinho, A. (2025). The spindle assembly checkpoint: Molecular mechanisms and kinase-targeted drug discovery. *Drug Discovery Today, 30*(5), 104355.

Matthews, H. K., Bertoli, C., & de Bruin, R. A. M. (2022). Cell cycle control in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 23*, 74–88.

Melia, E., *et al*. (2025). Targeting Chk1 and Wee1 kinases enhances radiosensitivity in head and neck squamous cell carcinoma models. *Cell Death & Disease*.

Pluta, A. J., Studniarek, C., Murphy, S., & Norbury, C. J. (2024). Cyclin-dependent kinases: Masters of the eukaryotic universe. *WIREs RNA, 15*(2), e1816.

Sethi, S., *et al*. (2025). Interplay of kinetochores and catalysts drives rapid checkpoint signaling. *Nature Communications*.

Shim, Y. J., & Kim, H. (2025). Therapeutic targeting of DNA damage response pathways. *Brain Tumor Research and Treatment*.

Sitry-Shevah, D., *et al*. (2024). The mitotic checkpoint complex controls the association of Cdc20 with APC/C. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 121*, e2413089121.

Su, Y., *et al*. (2025). The efficacy and safety of ATR inhibitors in the treatment of solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*.

Sun, Y., *et al*. (2024). Discovery of a potent and selective covalent threonine tyrosine kinase inhibitor. *Bioorganic Chemistry*.

Tang, Q., *et al*. (2023). Advances in ATM, ATR, WEE1, and CHK1/2 inhibitors in ovarian cancer. *Cancer Biology & Medicine, 20*(12), 915–935.

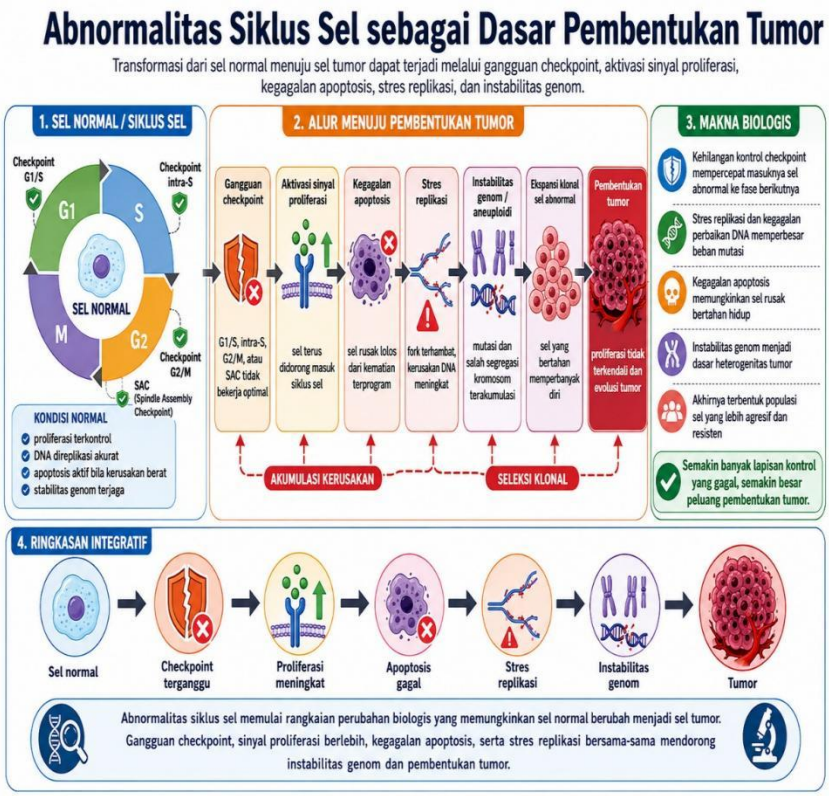
Yates, L. A., Zhang, X., & colleagues. (2025). DNA damage and replication stress checkpoints. *Annual Review of Biochemistry, 94*, 195–221.

BAB 6

ABNORMALITAS SIKLUS SEL DALAM PEMBENTUKAN SEL TUMOR

6.1 Pendahuluan: Abnormalitas Siklus Sel sebagai Dasar Tumorigenesis

Abnormalitas siklus sel merupakan salah satu dasar utama pembentukan tumor karena sel kanker kehilangan kemampuan normal untuk mengatur kapan harus membelah, berhenti, memperbaiki kerusakan, atau menjalani kematian sel (Matthews *et al*., 2022). Kanker dapat dipahami sebagai manifestasi dari aktivitas siklus sel yang menyimpang, karena mutasi genetik dapat meningkatkan laju pembelahan sel atau melemahkan kontrol normal seperti cell-cycle arrest dan apoptosis (Glaviano *et al*., 2025). Sel tumor tidak hanya membelah secara tidak terkendali, tetapi juga sering mengalami gangguan kemampuan untuk keluar dari siklus sel secara tepat ketika kondisi biologis tidak aman (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025). Gangguan ini menyebabkan sel dengan DNA rusak, kromosom tidak seimbang, atau sinyal proliferasi abnormal tetap dapat melanjutkan pembelahan (Matthews *et al*., 2022). Oleh karena itu, abnormalitas siklus sel menjadi jembatan penting antara perubahan molekuler awal dan pembentukan massa tumor yang progresif (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025).



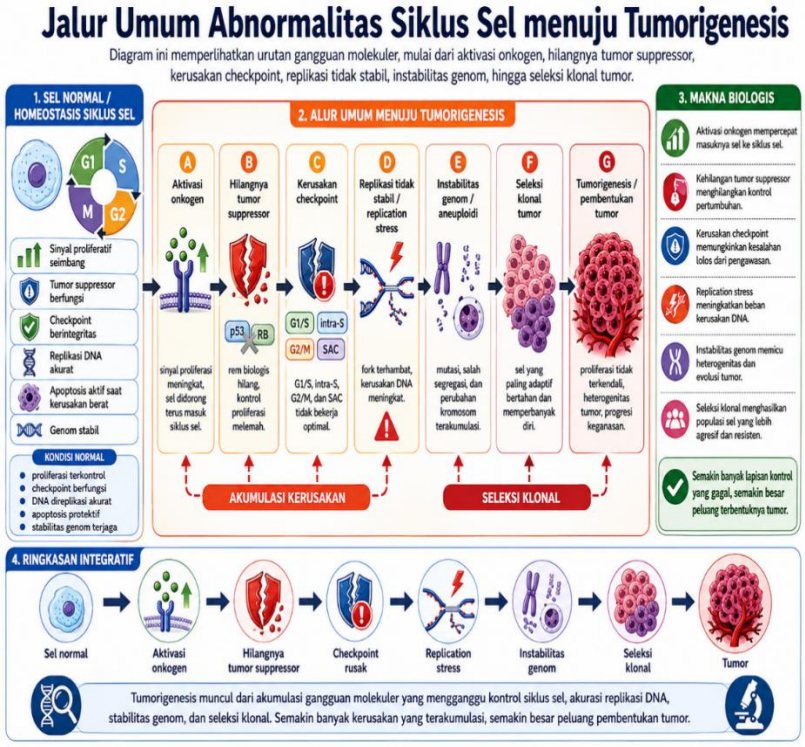
Gambar 6. 1 Abnormalitas Siklus Sel Sebagai Dasar Pembentukan Tumor

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al.* (2022), Glaviano *et al.* (2025), dan Cui *et al.* (2025).

Gambar ini menunjukkan perubahan dari sel normal menuju sel tumor melalui gangguan checkpoint, aktivasi sinyal proliferasi, kegagalan apoptosis, stres replikasi, dan instabilitas genom.

Pada sel normal, siklus sel dikendalikan oleh jaringan regulator yang memastikan fase G1, S, G2, dan M berlangsung secara berurutan serta hanya dilanjutkan jika kondisi biologis memadai (Pluta *et al*., 2024). Pada sel tumor, regulasi tersebut terganggu oleh aktivasi onkogen, hilangnya fungsi tumor suppressor, kerusakan checkpoint, defisiensi DNA repair, dan perubahan lingkungan mikro tumor (Matthews *et al*., 2022; Rouault *et al*., 2025). Menurut Rouault *et al*. (2025), hubungan antara DNA repair, lanskap epigenetik, dan plastisitas sel kanker dapat memengaruhi heterogenitas intratumor

serta respons terapi. Gangguan siklus sel juga dapat menciptakan ketergantungan baru pada jalur kontrol yang masih utuh, sehingga sel kanker dapat bertahan meskipun memiliki beban kerusakan DNA tinggi (Matthews *et al*., 2022). Dengan demikian, abnormalitas siklus sel tidak hanya menjelaskan asal-usul tumor, tetapi juga menjelaskan kerentanan terapeutik tumor terhadap inhibitor CDK, ATR, CHK1, WEE1, dan checkpoint mitotik (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025).



Gambar 6. 2 Jalur Umum Abnormalitas Siklus Sel Menuju Tumorigenesis

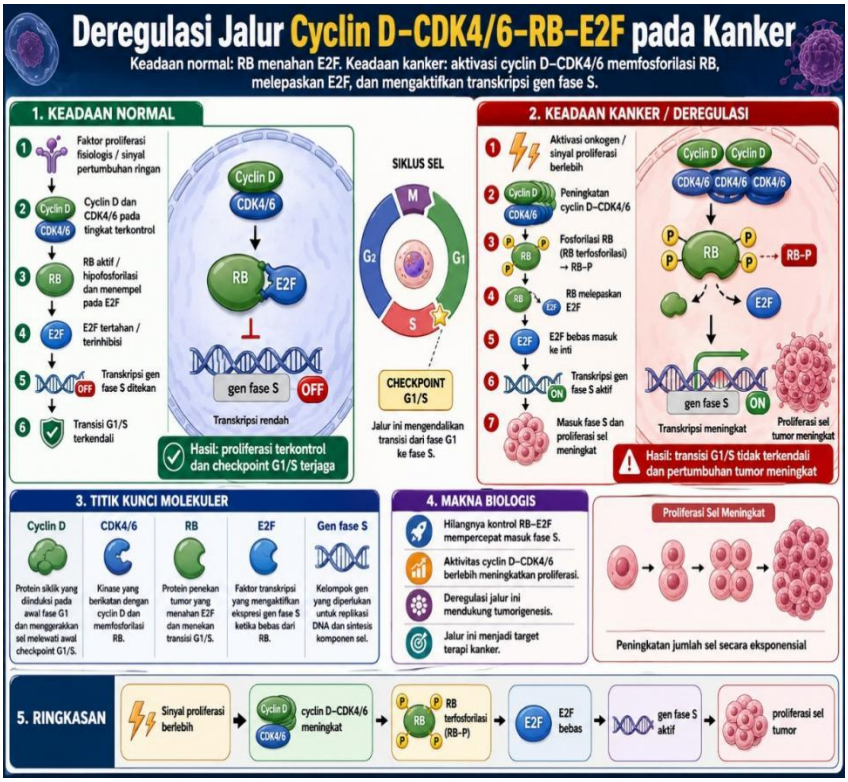
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Glaviano *et al*. (2025), dan Rouault *et al*. (2025).

Gambar ini memperlihatkan urutan gangguan molekuler, mulai dari aktivasi onkogen, hilangnya tumor suppressor, kerusakan

checkpoint, replikasi tidak stabil, instabilitas genom, hingga seleksi klonal tumor.

6.2 Deregulasi Cyclin, CDK, dan Jalur RB–E2F

Jalur cyclin–CDK–RB–E2F merupakan salah satu sumbu utama yang mengatur keputusan sel untuk memasuki fase S (Shanabag *et al*., 2025). Pada keadaan normal, protein retinoblastoma atau RB mengikat faktor transkripsi E2F dan menekan ekspresi gen yang diperlukan untuk masuk fase S (Shanabag *et al*., 2025). Ketika sel menerima sinyal mitogenik, cyclin D meningkat, berikatan dengan CDK4/6, dan memfosforilasi RB sehingga E2F dilepaskan untuk mengaktifkan program transkripsi fase S (Shanabag *et al*., 2025). Pada kanker, deregulasi jalur cyclin D–CDK4/6–RB–E2F dapat menyebabkan masuknya sel ke fase S secara prematur dan tidak terkendali (Liu *et al*., 2025). Oleh karena itu, jalur ini menjadi salah satu pusat abnormalitas siklus sel dalam tumorigenesis dan target penting terapi kanker (Liu *et al*., 2025; Shanabag *et al*., 2025).



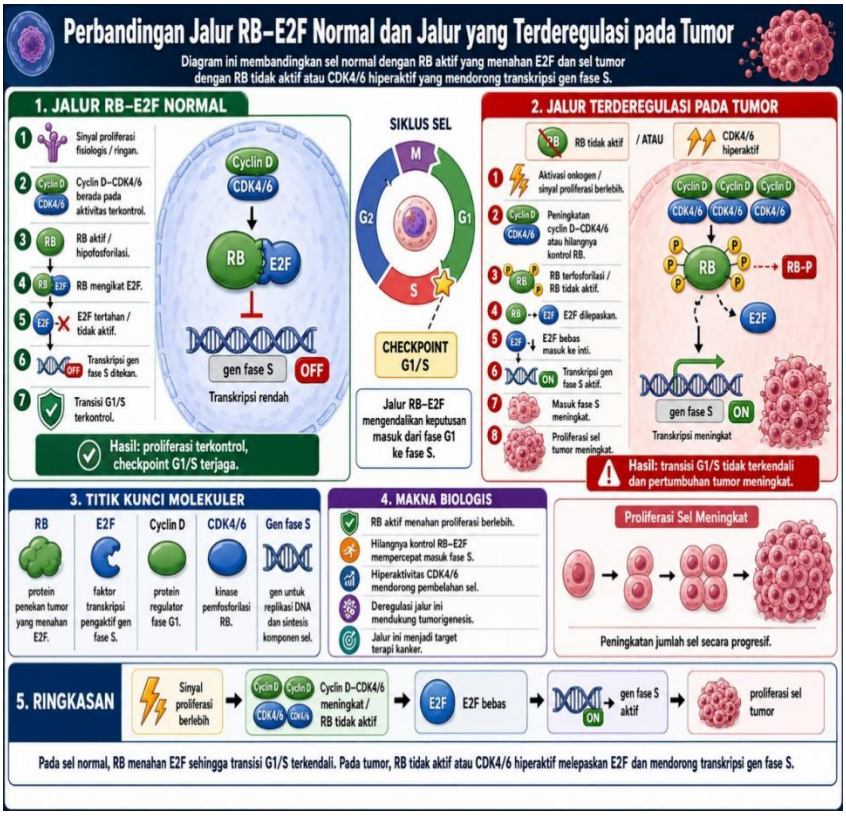
Gambar 6. 3 Deregulasi Jalur Cyclin D–CDK4/6–RB–E2F pada Kanker

Sumber: Diadaptasi dari Shanabag *et al*. (2025), Liu *et al*. (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menunjukkan keadaan normal ketika RB menahan E2F dan keadaan kanker ketika aktivasi cyclin D–CDK4/6 menyebabkan fosforilasi RB, pelepasan E2F, dan transkripsi gen fase S.

Deregulasi cyclin dan CDK dapat terjadi melalui amplifikasi gen cyclin, aktivasi CDK, hilangnya inhibitor CDK, atau mutasi pada RB (Matthews *et al*., 2022). Ketika RB tidak lagi mampu menahan E2F, sel dapat mengekspresikan gen replikasi DNA tanpa kontrol yang memadai (Shanabag *et al*., 2025). Aktivitas CDK4/6 yang berlebihan juga dapat membuat sel tumor melewati restriction point meskipun sinyal pertumbuhan atau kondisi genom belum layak (Liu *et al*., 2025). Inhibitor CDK4/6 dikembangkan untuk memulihkan kontrol G1

dengan menahan fosforilasi RB dan menghambat masuknya sel ke fase S pada tumor yang masih bergantung pada jalur RB (Liu *et al*., 2025). Dengan demikian, deregulasi cyclin–CDK tidak hanya menjadi penyebab proliferasi tumor, tetapi juga menghasilkan peluang terapi berbasis penghambatan siklus sel (Matthews *et al*., 2022; Liu *et al*., 2025).



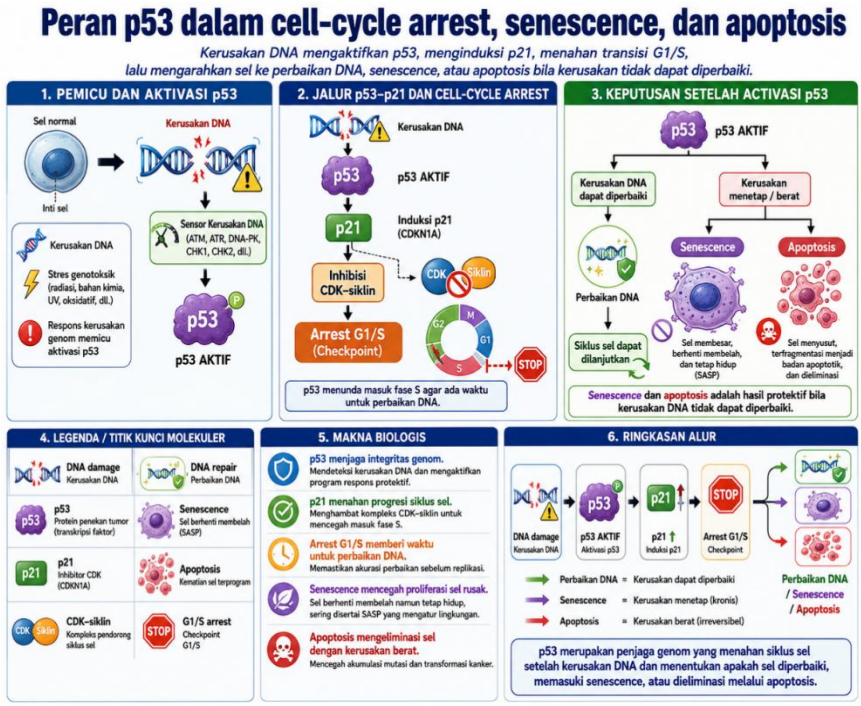
Gambar 6. 4 Perbandingan Jalur RB–E2F Normal dan Jalur yang Terderegulasi Pada Tumor

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Shanabag *et al*. (2025), dan Liu *et al*. (2025).

Gambar ini membandingkan sel normal dengan RB aktif yang menahan E2F dan sel tumor dengan RB tidak aktif atau CDK4/6 hiperaktif yang mendorong transkripsi gen fase S.

6.3 Hilangnya Fungsi Tumor Suppressor p53 dan Gangguan *Cell-Cycle Arrest*

p53 merupakan tumor suppressor penting yang menghubungkan kerusakan DNA dengan keputusan cell-cycle arrest, senescence, atau apoptosis (Cui *et al*., 2025). Ketika DNA damage terdeteksi, jalur ATM–CHK2 dapat mengaktifkan p53 melalui fosforilasi dan stabilisasi protein p53 (Cui *et al*., 2025). p53 kemudian dapat menginduksi p21, yaitu inhibitor CDK yang menghambat progresi G1/S dan memberi waktu bagi perbaikan DNA (Cui *et al*., 2025). Jika kerusakan tidak dapat diperbaiki, p53 dapat membantu mengarahkan sel menuju senescence atau apoptosis untuk mencegah pewarisan genom yang rusak (Cui *et al*., 2025; Xu *et al*., 2025). Oleh karena itu, hilangnya fungsi p53 merupakan salah satu mekanisme utama yang memungkinkan sel abnormal tetap membelah dan berkembang menjadi tumor (Matthews *et al*., 2022; Cui *et al*., 2025).

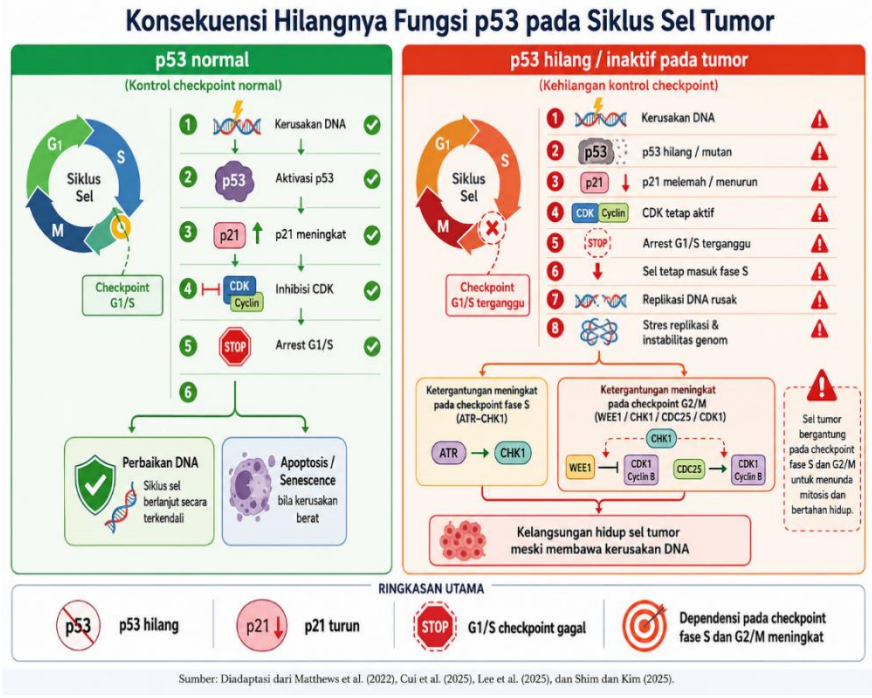


Gambar 6. 5 Peran p53 dalam *Cell-Cycle Arrest, Senescence,* dan Apoptosis

Sumber: Diadaptasi dari Cui *et al*. (2025), Xu *et al*. (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menunjukkan aktivasi p53 setelah kerusakan DNA, induksi p21, penghentian G1/S, perbaikan DNA, senescence, atau apoptosis jika kerusakan tidak dapat diperbaiki.

Mutasi TP53 sering mengganggu kemampuan sel untuk menghentikan siklus setelah kerusakan DNA (Matthews *et al*., 2022). Hilangnya p53 dapat membuat sel melanjutkan replikasi dengan DNA rusak, meningkatkan mutasi, dan memperbesar kemungkinan instabilitas genom (Cui *et al*., 2025). Dalam konteks senescence, kehilangan p53 dapat mengubah respons kerusakan DNA sehingga sel tidak lagi masuk arrest protektif secara efektif (Lee *et al*., 2025). Pada sel kanker, gangguan p53 juga dapat membuat tumor lebih bergantung pada checkpoint fase S dan G2/M, terutama jalur ATR–CHK1–WEE1, untuk bertahan dari stres replikasi (Shim & Kim, 2025). Dengan demikian, mutasi TP53 bukan hanya menghilangkan penghalang tumorigenesis, tetapi juga membentuk pola ketergantungan checkpoint yang dapat dimanfaatkan secara terapeutik (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025).



Sumber: Diadaptasi dari Matthews et al. (2022), Cui et al. (2025), Lee et al. (2025), dan Shim dan Kim (2025).

Gambar 6. 6 Konsekuensi Hilangnya Fungsi p53 pada Siklus Sel Tumor

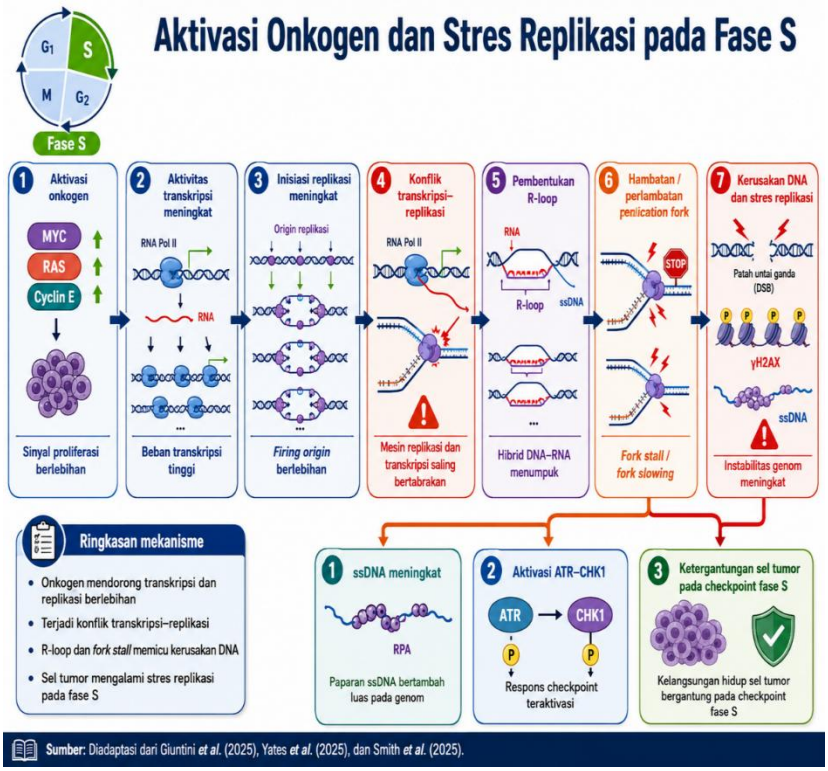
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al.* (2022), Cui *et al.* (2025), Lee *et al.* (2025), dan Shim dan Kim (2025).

Gambar ini memperlihatkan bagaimana hilangnya p53 melemahkan p21, mengganggu arrest G1/S, memungkinkan replikasi DNA rusak, dan meningkatkan ketergantungan pada checkpoint fase S serta G2/M.

6.4 Aktivasi Onkogen dan Stres Replikasi

Aktivasi onkogen dapat mendorong proliferasi abnormal dengan meningkatkan sinyal masuk siklus sel, mempercepat fase S, dan meningkatkan tekanan pada mesin replikasi DNA (Giuntini *et al.*, 2025). MYC merupakan contoh onkogen yang berperan ganda dalam DNA damage response karena dapat meningkatkan instabilitas genom melalui replication stress, R-loop formation, dan kerusakan yang berhubungan dengan topoisomerase (Giuntini *et al.*, 2025). Pada saat yang sama, MYC juga dapat membantu mengaktifkan jalur DNA repair yang memungkinkan sel kanker bertahan dari kerusakan yang

ditimbulkannya sendiri (Giuntini *et al*., 2025). Aktivasi onkogen seperti MYC, RAS, atau cyclin E dapat menyebabkan konflik transkripsi–replikasi dan hambatan replication fork pada fase S (Giuntini *et al*., 2025). Oleh karena itu, oncogene-induced replication stress merupakan salah satu jalur penting yang menghubungkan proliferasi berlebihan dengan instabilitas genom tumor (Giuntini *et al*., 2025; Yates *et al*., 2025).



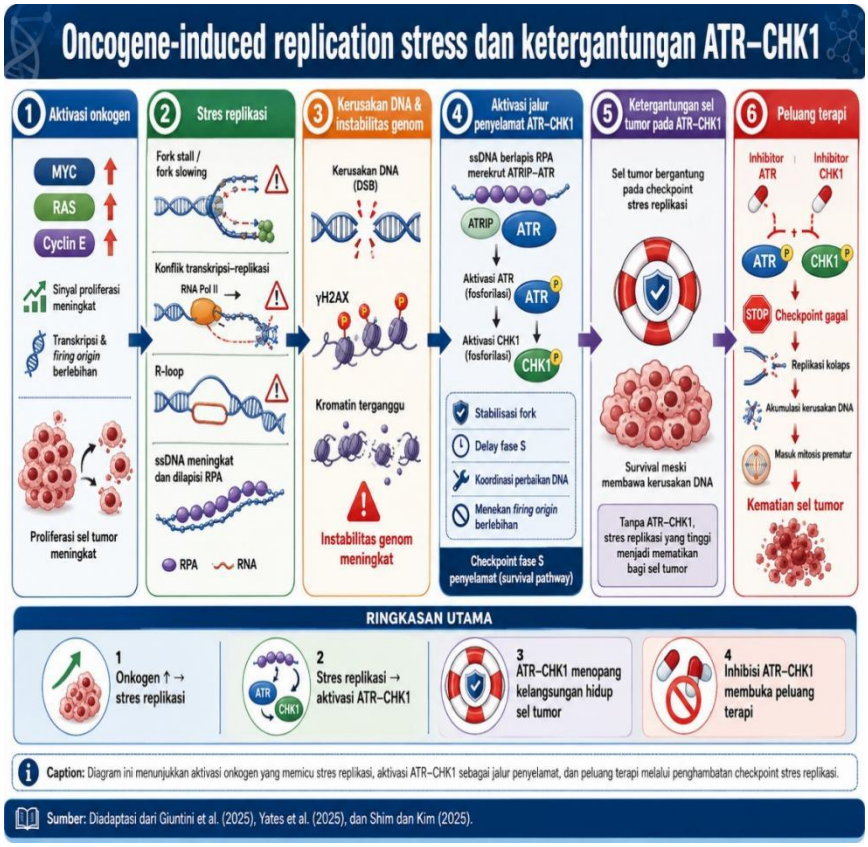
Gambar 6. 7 Aktivasi Onkogen dan Stres Replikasi pada Fase S

Sumber: Diadaptasi dari Giuntini *et al*. (2025), Yates *et al*. (2025), dan Smith *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan onkogen yang meningkatkan aktivitas transkripsi dan replikasi, menimbulkan konflik transkripsi–replikasi, R-loop, hambatan replication fork, dan kerusakan DNA.

Stres replikasi akibat aktivasi onkogen membuat sel kanker sangat bergantung pada checkpoint ATR–CHK1 untuk mempertahankan kelangsungan hidup (Yates *et al*., 2025; Shim & Kim,

2025). Jika ATR–CHK1 tidak aktif, replication fork yang terhambat dapat mengalami collapse dan menghasilkan double-strand breaks (Yates *et al*., 2025). Pada tumor dengan MYC tinggi, hambatan terhadap sistem pelindung stres replikasi dapat menjadi strategi untuk mengeksploitasi kelemahan sel kanker (Giuntini *et al*., 2025). Ketergantungan pada jalur DNA damage response juga menjelaskan mengapa inhibitor ATR, CHK1, dan WEE1 menjadi perhatian dalam terapi tumor dengan stres replikasi tinggi (Shim & Kim, 2025). Dengan demikian, onkogen tidak hanya mempercepat pertumbuhan tumor, tetapi juga menciptakan kerentanan biologis yang dapat ditargetkan (Giuntini *et al*., 2025; Shim & Kim, 2025).



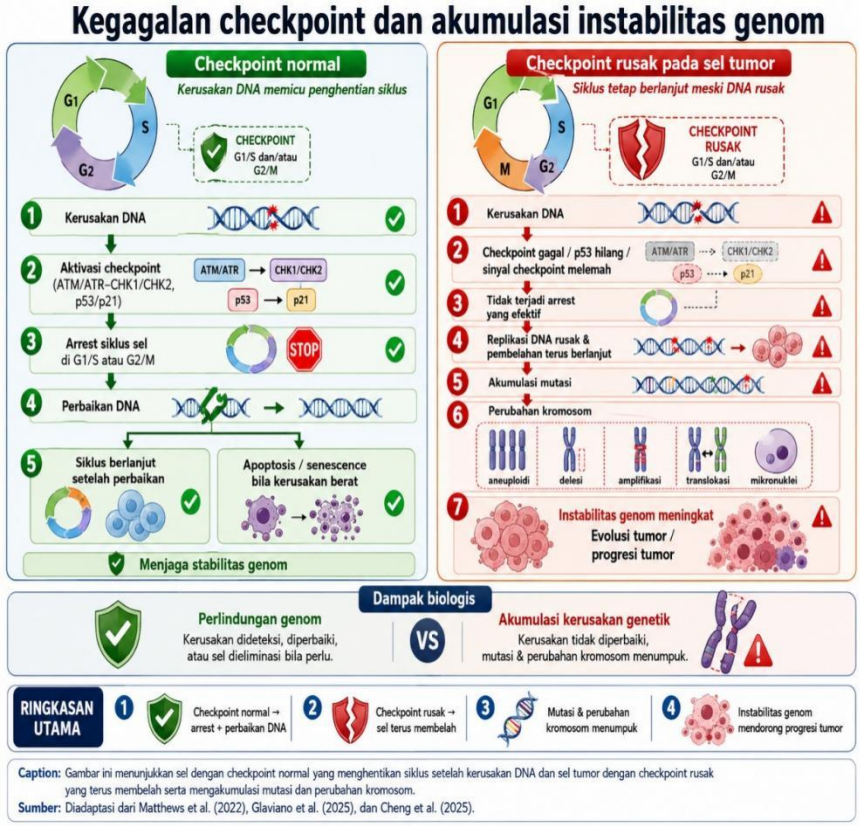
Gambar 6. 8 *Oncogene-Induced Replication Stress* dan Ketergantungan ATR–CHK1

Sumber: Diadaptasi dari Giuntini *et al*. (2025), Yates *et al*. (2025), dan Shim dan Kim (2025).

Gambar ini menunjukkan aktivasi onkogen yang memicu stres replikasi, aktivasi ATR–CHK1 sebagai jalur penyelamat, dan peluang terapi melalui penghambatan checkpoint stres replikasi.

6.5 Kerusakan *Checkpoint* dan Akumulasi Instabilitas Genom

Kerusakan checkpoint memungkinkan sel melanjutkan siklus meskipun terdapat DNA damage, replication stress, atau kesalahan pembelahan kromosom (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Checkpoint normal dapat menunda progresi siklus atau mengarahkan sel menuju cell-cycle exit dan kematian sel ketika kerusakan tidak dapat diperbaiki (Matthews *et al*., 2022). Pada kanker, mutasi yang mengganggu checkpoint dapat mengurangi kemampuan sel untuk berhenti pada G1/S, intra-S, G2/M, atau mitosis (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025). Kerusakan ini menghasilkan akumulasi mutasi, perubahan copy number, aneuploidi, dan chromosomal instability (Glaviano *et al*., 2025; Cheng *et al*., 2025). Dengan demikian, instabilitas genom dapat dipandang sebagai konsekuensi langsung dari kegagalan sistem pengawasan siklus sel (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025).



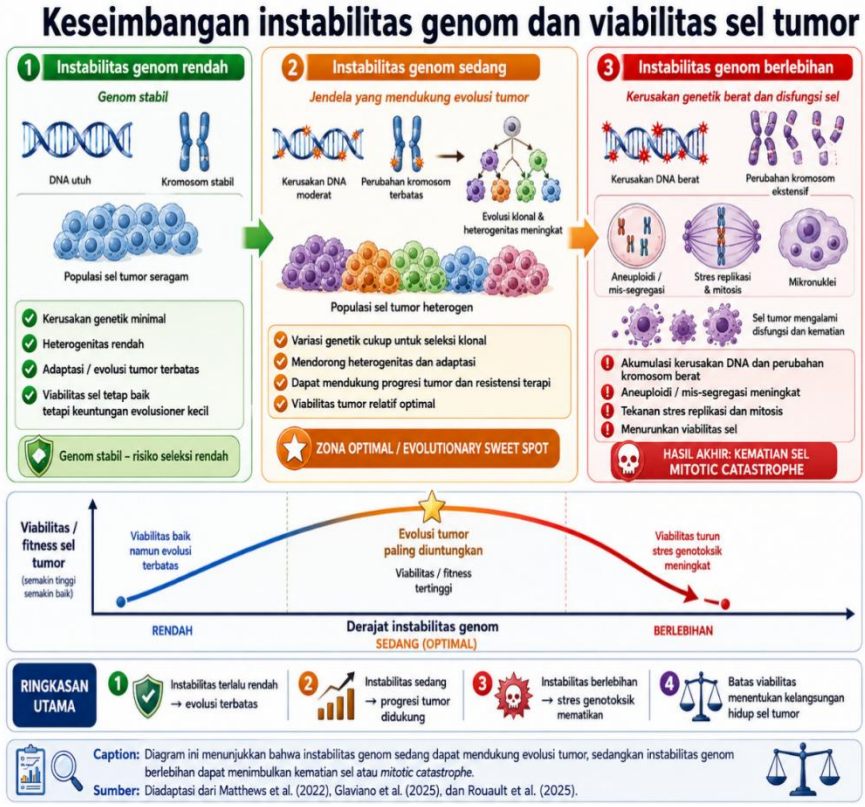
Gambar 6. 9 Kegagalan *Checkpoint* dan Akumulasi Instabilitas Genom

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Glaviano *et al*. (2025), dan Cheng *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan sel dengan checkpoint normal yang menghentikan siklus setelah kerusakan DNA dan sel tumor dengan checkpoint rusak yang terus membelah serta mengakumulasi mutasi dan perubahan kromosom.

Instabilitas genom dapat menjadi bahan bakar evolusi tumor karena variasi genetik memungkinkan seleksi klonal di bawah tekanan lingkungan mikro, terapi, dan sistem imun (Rouault *et al*., 2025). Namun, instabilitas genom juga memiliki sisi merugikan bagi tumor karena tingkat kerusakan yang terlalu tinggi dapat menyebabkan kematian sel atau kehilangan kebugaran proliferatif (Matthews *et al*., 2022). Oleh karena itu, sel kanker sering berada pada

keseimbangan antara memperoleh variasi genetik dan mempertahankan kelangsungan hidup (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025). Beberapa checkpoint replikasi dan mitotik jarang benar-benar hilang total karena aktivitas yang terlalu abnormal dapat menyebabkan kerusakan ireversibel atau salah segregasi kromosom yang fatal bagi sel kanker (Glaviano *et al*., 2025). Dengan demikian, tumorigenesis dipengaruhi oleh keseimbangan antara toleransi terhadap instabilitas genom dan kebutuhan untuk mempertahankan viabilitas sel (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025).



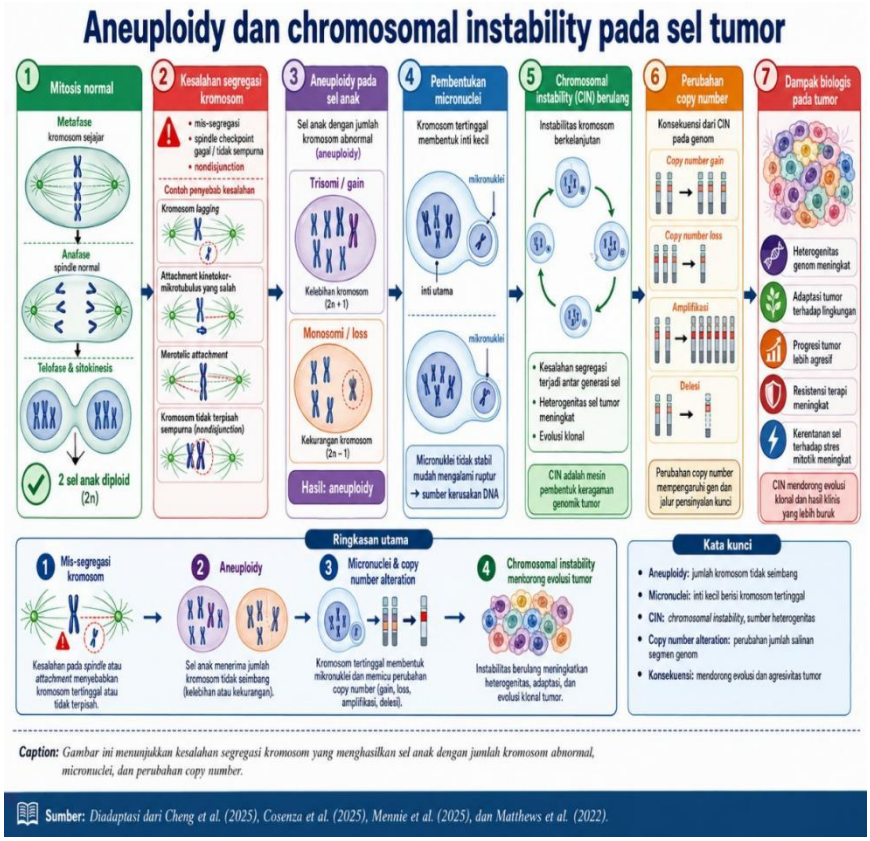
Gambar 6. 10 Keseimbangan Instabilitas Genom dan Viabilitas Sel Tumor

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Glaviano *et al*. (2025), dan Rouault *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan bahwa instabilitas genom sedang dapat mendukung evolusi tumor, sedangkan instabilitas genom berlebihan dapat menimbulkan kematian sel atau mitotic catastrophe.

6.6 Aneuploidy dan Chromosomal Instability dalam Pembentukan Tumor

Aneuploidy adalah keadaan ketika sel memiliki jumlah kromosom yang tidak normal akibat kehilangan atau penambahan kromosom (Cheng *et al*., 2025). Chromosomal instability atau CIN merupakan peningkatan laju kesalahan segregasi kromosom yang dapat menghasilkan aneuploidy dan perubahan kromosom struktural (Cosenza *et al*., 2025). Pada kanker, CIN dapat menghasilkan keragaman genomik yang mendukung adaptasi tumor, resistensi terapi, dan progresi penyakit (Mennie *et al*., 2025). Kesalahan mitosis, spindle abnormal, merotelic attachment, dan gangguan checkpoint mitotik dapat berkontribusi terhadap munculnya aneuploidy (Matthews *et al*., 2022; Lima *et al*., 2025). Oleh karena itu, abnormalitas pembelahan kromosom menjadi salah satu jalur penting dalam pembentukan dan perkembangan tumor (Matthews *et al*., 2022; Cosenza *et al*., 2025).



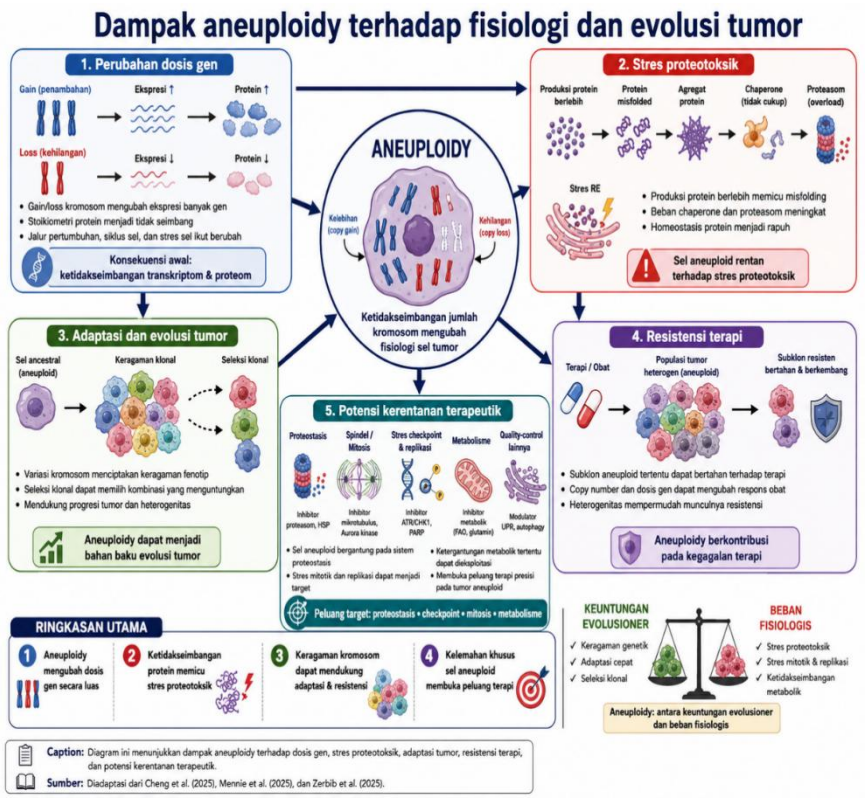
Gambar 6. 11 Aneuploidy dan Chromosomal Instability Pada Sel Tumor

Sumber: Diadaptasi dari Cheng *et al*. (2025), Cosenza *et al*. (2025), Mennie *et al*. (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menunjukkan kesalahan segregasi kromosom yang menghasilkan sel anak dengan jumlah kromosom abnormal, micronuclei, dan perubahan copy number.

Aneuploidy dapat berdampak pada fisiologi sel karena perubahan dosis gen memengaruhi ekspresi protein, metabolisme, stres proteotoksik, dan adaptasi seluler (Cheng *et al*., 2025; Mennie *et al*., 2025). Pada beberapa konteks, aneuploidy menurunkan kebugaran sel karena ketidakseimbangan proteom dan metabolisme (Mennie *et al*., 2025). Namun, pada kanker, aneuploidy dapat memberikan keuntungan selektif jika perubahan kromosom meningkatkan ekspresi onkogen atau mengurangi fungsi tumor

suppressor (Cheng *et al*., 2025). Zerbib *et al*. (2025) menjelaskan bahwa aneuploidy juga dapat menghasilkan kerentanan spesifik yang berpotensi dimanfaatkan untuk precision oncology. Dengan demikian, aneuploidy bersifat paradoks karena dapat membebani sel, tetapi juga dapat mendukung evolusi tumor dan menciptakan target terapeutik baru (Mennie *et al*., 2025; Zerbib *et al*., 2025).



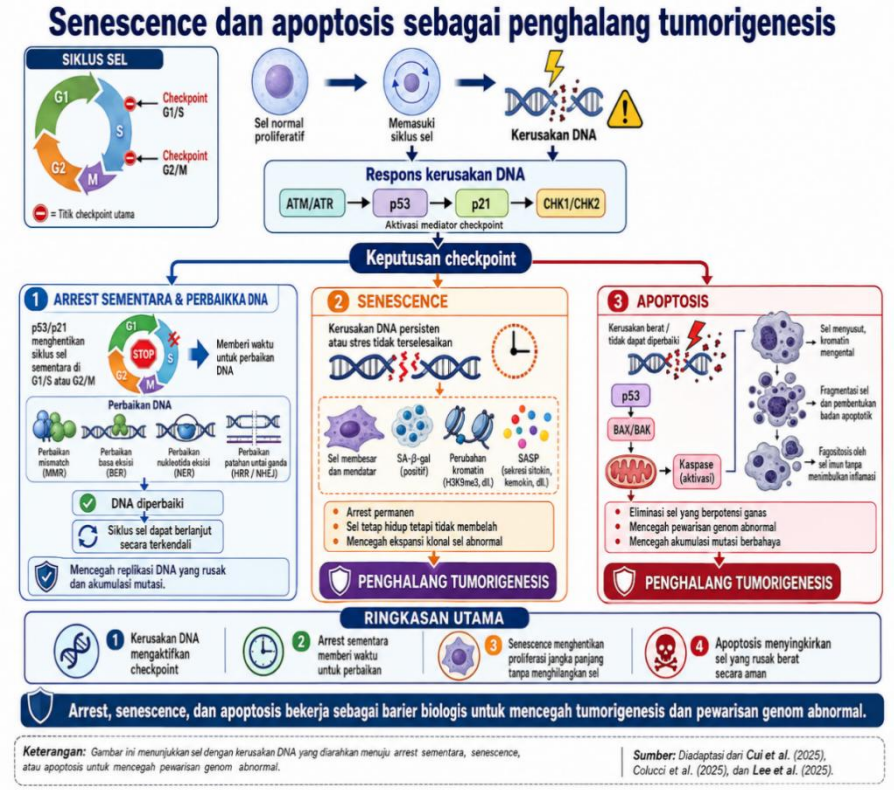
Gambar 6. 12 Dampak Aneuploidy Terhadap Fisiologi dan Evolusi Tumor

Sumber: Diadaptasi dari Cheng *et al*. (2025), Mennie *et al*. (2025), dan Zerbib *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan dampak aneuploidy terhadap dosis gen, stres proteotoksik, adaptasi tumor, resistensi terapi, dan potensi kerentanan terapeutik.

6.7 Senescence, Apoptosis, dan Kegagalan Eliminasi Sel Abnormal

Senescence merupakan keadaan penghentian siklus sel jangka panjang yang dapat berfungsi sebagai penghalang tumorigenesis ketika sel mengalami kerusakan DNA, stres onkogenik, atau tekanan replikasi (Colucci *et al*., 2025). Pada kondisi normal, oncogene-induced senescence dapat menghentikan proliferasi sel yang mulai mengalami aktivasi onkogen berlebihan (Colucci *et al*., 2025). p53 dan p16–RB merupakan dua jalur penting yang membantu mempertahankan arrest senescence dan mencegah sel rusak kembali memasuki siklus sel (Lee *et al*., 2025). Apoptosis juga berfungsi sebagai mekanisme eliminasi sel dengan kerusakan berat yang tidak dapat diperbaiki (Cui *et al*., 2025). Dengan demikian, senescence dan apoptosis merupakan mekanisme protektif yang mencegah sel abnormal berkembang menjadi tumor (Cui *et al*., 2025; Colucci *et al*., 2025).



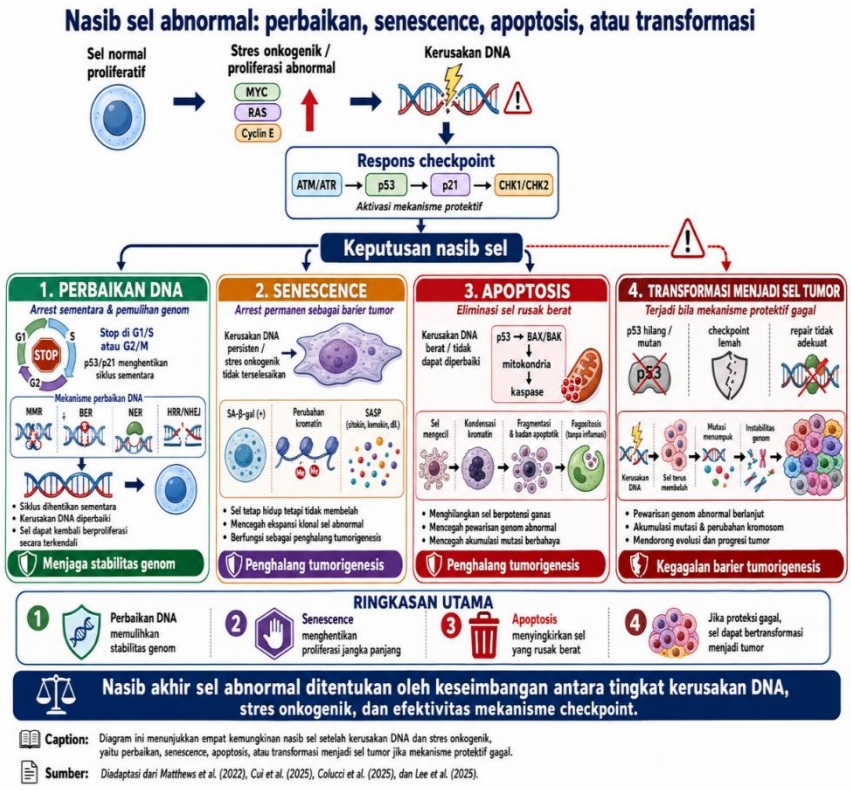
Gambar 6. 13 Senescence dan Apoptosis Sebagai Penghalang Tumorigenesis

Sumber: Diadaptasi dari Cui *et al.* (2025), Colucci *et al.* (2025), dan Lee *et al.* (2025).

Gambar ini menunjukkan sel dengan kerusakan DNA yang diarahkan menuju arrest sementara, senescence, atau apoptosis untuk mencegah pewarisan genom abnormal.

Pada tumor, mekanisme senescence dan apoptosis sering mengalami gangguan akibat mutasi TP53, gangguan RB, perubahan BCL-2 family, atau adaptasi jalur survival (Matthews *et al.*, 2022; Colucci *et al.*, 2025). Hilangnya p53 dapat melemahkan respons senescence dan memungkinkan sel yang seharusnya berhenti membelah tetap memasuki siklus sel (Lee *et al.*, 2025). Selain itu, therapy-induced senescence dapat memiliki efek ganda karena dapat menghentikan sebagian sel tumor, tetapi juga dapat menciptakan secretory phenotype yang memengaruhi lingkungan mikro tumor

(Colucci *et al*., 2025). Oleh karena itu, senescence dalam kanker tidak selalu sederhana sebagai respons protektif, tetapi dapat memiliki peran kontekstual tergantung durasi, jenis sel, dan lingkungan mikro (Colucci *et al*., 2025). Dengan demikian, kegagalan eliminasi sel abnormal melalui apoptosis atau senescence berkontribusi terhadap pembentukan dan keberlanjutan tumor (Matthews *et al*., 2022; Cui *et al*., 2025).



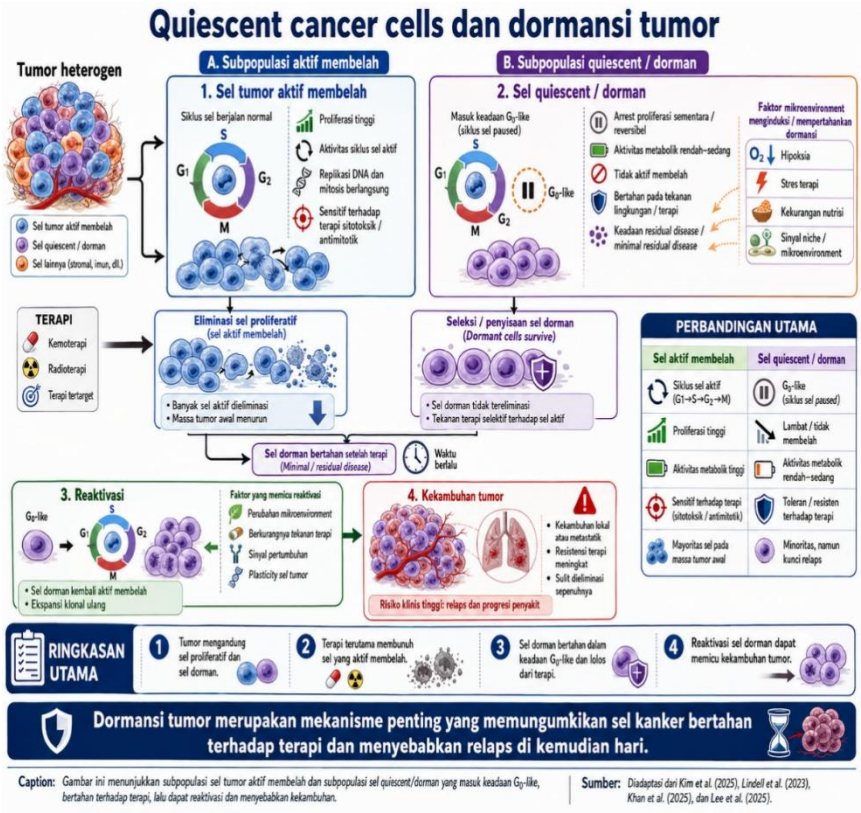
Gambar 6. 14 Nasib Sel Abnormal: Perbaikan, Senescence, Apoptosis, atau Transformasi

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Cui *et al*. (2025), Colucci *et al*. (2025), dan Lee *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan empat kemungkinan nasib sel setelah kerusakan DNA dan stres onkogenik, yaitu perbaikan, senescence, apoptosis, atau transformasi menjadi sel tumor jika mekanisme protektif gagal.

6.8 Quiescence, Dormansi Tumor, dan Resistensi Terapi

Tidak semua sel tumor berada dalam keadaan proliferasi aktif, karena sebagian sel dapat masuk ke keadaan quiescent atau dorman yang menyerupai fase G0 (Kim *et al*., 2025). Quiescent cancer cells dapat bertahan selama terapi karena banyak obat antikanker lebih efektif terhadap sel yang aktif membelah (Kim *et al*., 2025; Lindell *et al*., 2023). Dormant cancer cells juga dapat berkontribusi terhadap kekambuhan karena sel tersebut dapat bertahan dalam keadaan tidak aktif lalu reaktivasi ketika kondisi lingkungan mendukung (Khan *et al*., 2025). Pada cancer stem cells, keadaan quiescent dapat berhubungan dengan resistensi terapi, kapasitas regeneratif tumor, dan kemampuan memulai kembali pertumbuhan tumor (Lee *et al*., 2025). Dengan demikian, abnormalitas siklus sel dalam kanker tidak hanya berupa proliferasi berlebihan, tetapi juga mencakup kemampuan sebagian sel untuk berhenti sementara dan menghindari terapi (Kim *et al*., 2025; Lee *et al*., 2025).

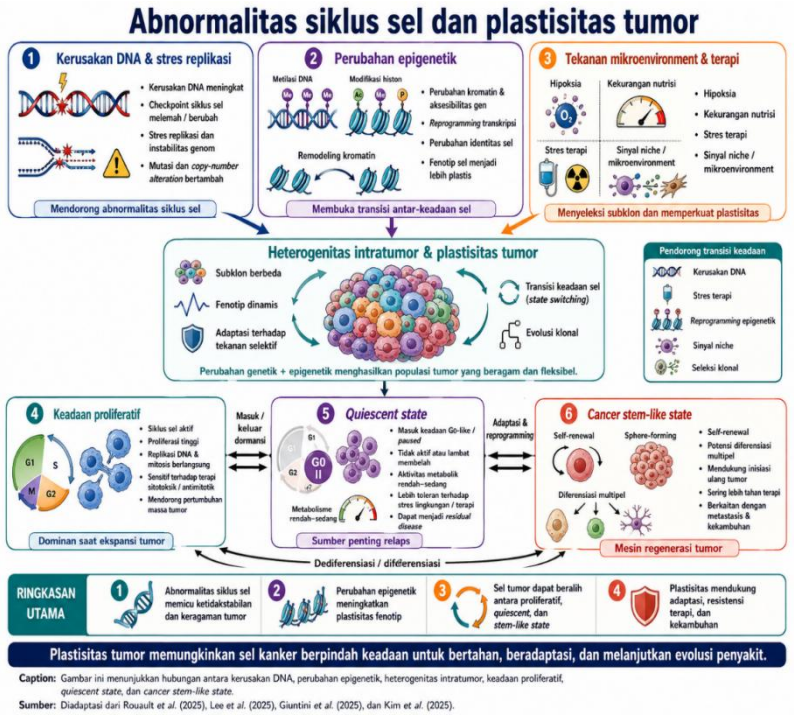


Gambar 6. 15 *Quiescent Cancer Cells* dan Dormansi Tumor
Sumber: Diadaptasi dari Kim *et al*. (2025), Lindell *et al*. (2023), Khan *et al*. (2025), dan Lee *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan subpopulasi sel tumor aktif membelah dan subpopulasi sel quiescent/dorman yang masuk keadaan G0-like, bertahan terhadap terapi, lalu dapat reaktivasi dan menyebabkan kekambuhan.

Quiescence dalam kanker menjadi tantangan terapeutik karena strategi yang hanya menargetkan fase S atau mitosis dapat gagal mengeliminasi sel yang berada di luar siklus aktif (Kim *et al*., 2025). Lindell *et al*. (2023) membahas bahwa quiescent cancer cells dapat berperan dalam resistensi obat dan kekambuhan tumor. Khan *et al*. (2025) menjelaskan bahwa strategi penargetan dormansi mencakup mempertahankan sel tetap dorman, mereaktivasi sel agar sensitif terhadap terapi, atau langsung menargetkan mekanisme survival sel dorman. Cancer stem cells juga dapat menggunakan plastisitas dan

keadaan dorman untuk mempertahankan populasi tumor setelah terapi (Lee *et al*., 2025). Dengan demikian, pemahaman abnormalitas siklus sel dalam tumor harus mencakup dua ekstrem, yaitu proliferasi tidak terkendali dan dormansi terapeutik yang memungkinkan kekambuhan (Kim *et al*., 2025; Lee *et al*., 2025).



Gambar 6. 16 Hubungan Proliferasi, Quiescence, Terapi, dan Kekambuhan Tumor

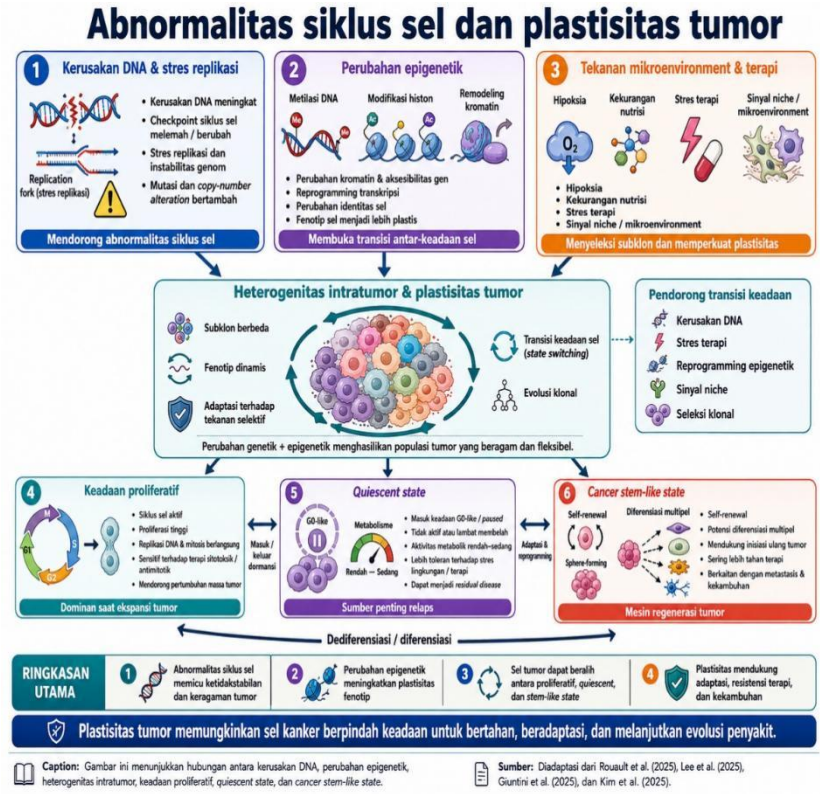
Sumber: Diadaptasi dari Kim *et al*. (2025), Lindell *et al*. (2023), Khan *et al*. (2025), dan Lee *et al*. (2025).

Gambar ini memperlihatkan sel tumor proliferatif yang sensitif terhadap terapi, sel quiescent yang bertahan, dan reaktivasi sel dorman yang menyebabkan kekambuhan.

6.9 Abnormalitas Siklus Sel dan Plastisitas Tumor

Plastisitas tumor adalah kemampuan sel kanker mengubah keadaan fenotipik, proliferatif, metabolik, dan epigenetik untuk menyesuaikan diri dengan tekanan lingkungan atau terapi (Rouault *et al*., 2025). DNA damage response dapat berinteraksi dengan lanskap

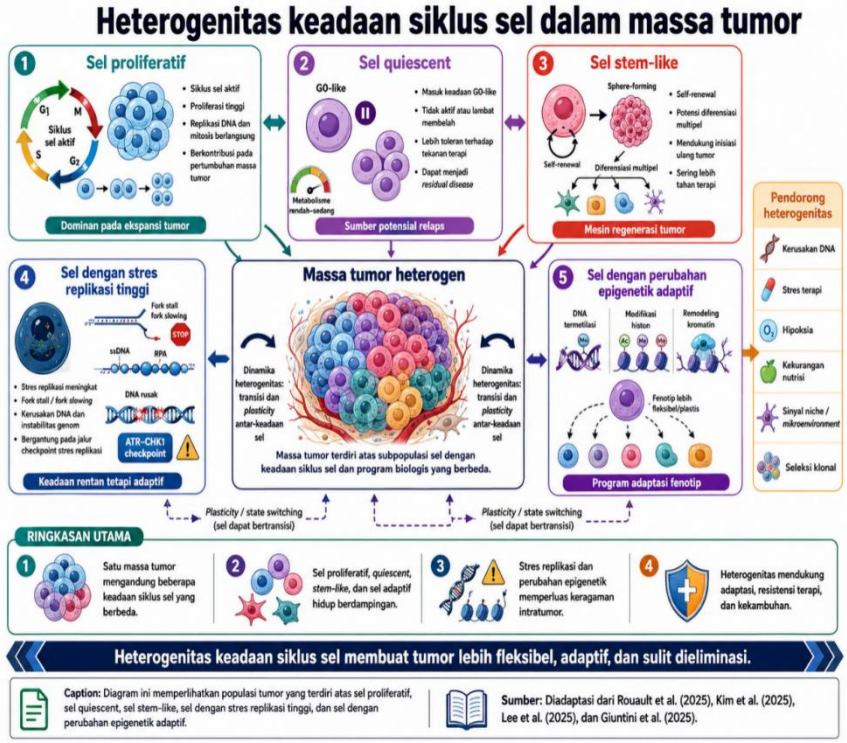
epigenetik dan memengaruhi heterogenitas intratumor melalui perubahan chromatin restoration setelah perbaikan DNA (Rouault *et al*., 2025). Perubahan siklus sel juga dapat memengaruhi plastisitas karena sel proliferatif, quiescent, senescent-like, dan cancer stem-like dapat memiliki respons terapi yang berbeda (Lee *et al*., 2025; Kim *et al*., 2025). Pada beberapa tumor, stres replikasi dan DDR tidak hanya berperan sebagai respons kerusakan, tetapi juga sebagai sumber variasi dan adaptasi seluler (Giuntini *et al*., 2025; Rouault *et al*., 2025). Oleh karena itu, abnormalitas siklus sel berkontribusi terhadap heterogenitas tumor melalui efek pada DNA damage, epigenetik, dan perubahan keadaan sel (Rouault *et al*., 2025; Lee *et al*., 2025).



Gambar 6. 17 Abnormalitas Siklus Sel dan Plastisitas Tumor
Sumber: Diadaptasi dari Rouault *et al*. (2025), Lee *et al*. (2025), Giuntini *et al*. (2025), dan Kim *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan hubungan antara kerusakan DNA, perubahan epigenetik, heterogenitas intratumor, keadaan proliferatif, quiescent state, dan cancer stem-like state.

Plastisitas tumor memperumit terapi karena satu tumor dapat mengandung campuran sel yang aktif membelah, dorman, resisten, dan sangat bergantung pada DDR (Rouault *et al*., 2025; Kim *et al*., 2025). Sel dengan aktivitas siklus sel tinggi dapat sensitif terhadap terapi antimitotik atau inhibitor CDK, sedangkan sel dorman dapat bertahan dan menjadi sumber kekambuhan (Kim *et al*., 2025). Cancer stem cells dapat memperkuat resistensi melalui self-renewal, survival signaling, dan perubahan keadaan siklus sel (Lee *et al*., 2025). Interaksi antara DDR dan epigenetik juga dapat membuat sel tumor berubah responsnya terhadap terapi dari waktu ke waktu (Rouault *et al*., 2025). Dengan demikian, terapi yang efektif perlu mempertimbangkan heterogenitas siklus sel dan plastisitas tumor, bukan hanya rata-rata proliferasi massa tumor (Rouault *et al*., 2025; Lee *et al*., 2025).



Gambar 6. 18 Heterogenitas Keadaan Siklus Sel Dalam Massa Tumor

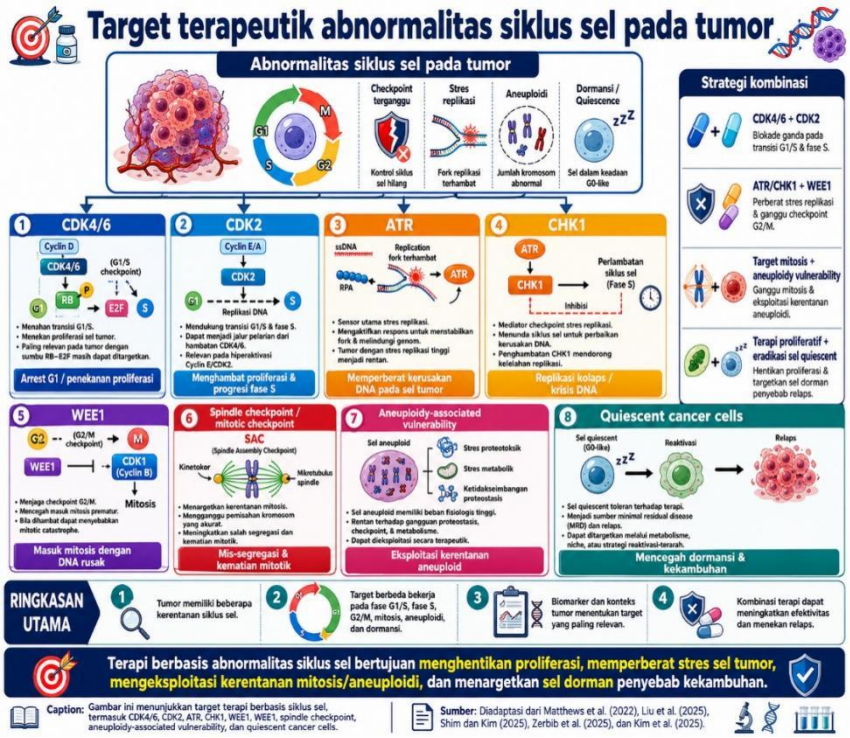
Sumber: Diadaptasi dari Rouault *et al*. (2025), Kim *et al*. (2025), Lee *et al*. (2025), dan Giuntini *et al*. (2025).

Gambar ini memperlihatkan populasi tumor yang terdiri atas sel proliferatif, sel quiescent, sel stem-like, sel dengan stres replikasi tinggi, dan sel dengan perubahan epigenetik adaptif.

6.10 Implikasi Terapeutik Abnormalitas Siklus Sel pada Tumor

Abnormalitas siklus sel menciptakan peluang terapi karena sel kanker sering bergantung pada regulator tertentu untuk mempertahankan proliferasi dan bertahan dari stres genomik (Matthews *et al*., 2022). Inhibitor CDK4/6 menargetkan jalur cyclin D–CDK4/6–RB untuk menahan sel pada fase G1, terutama pada tumor yang masih memiliki fungsi RB (Liu *et al*., 2025). Inhibitor ATR, CHK1, dan WEE1 menargetkan ketergantungan sel kanker terhadap

checkpoint stres replikasi dan G2/M, terutama ketika checkpoint G1 terganggu (Shim & Kim, 2025). Pendekatan yang menargetkan aneuploidy juga dikaji karena sel aneuploid dapat memiliki kerentanan metabolik, proteotoksik, dan kromosomal tertentu (Zerbib *et al*., 2025). Dengan demikian, abnormalitas siklus sel bukan hanya ciri patologi tumor, tetapi juga sumber kerentanan terapi (Matthews *et al*., 2022; Liu *et al*., 2025; Zerbib *et al*., 2025).



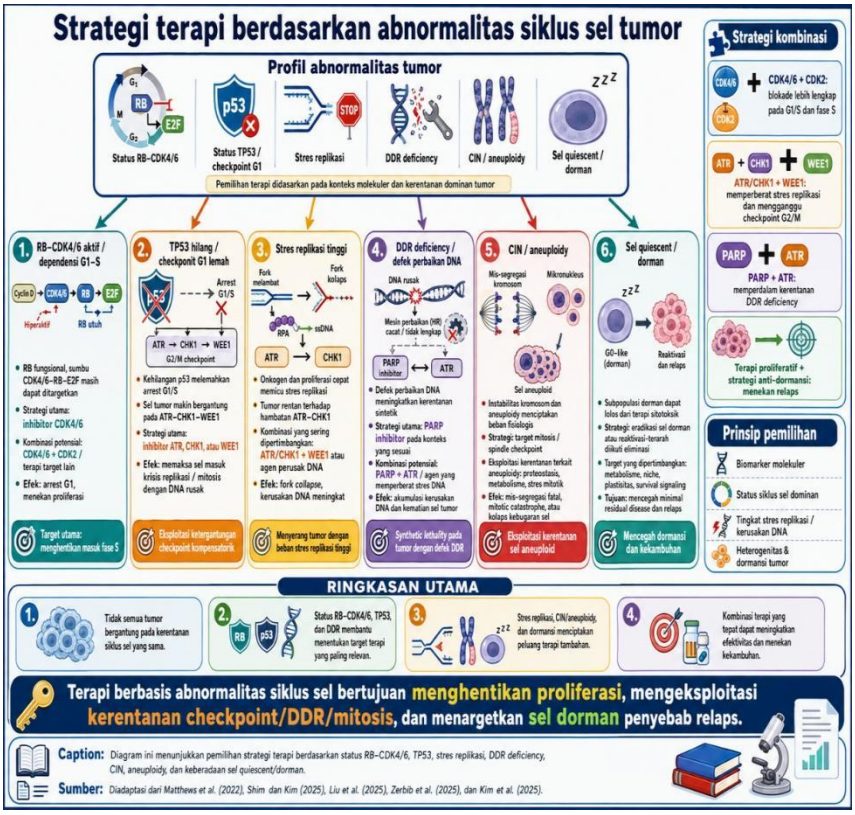
Gambar 6. 19 Target Terapeutik Abnormalitas Siklus Sel Pada Tumor

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Liu *et al*. (2025), Shim dan Kim (2025), Zerbib *et al*. (2025), dan Kim *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan target terapi berbasis siklus sel, termasuk CDK4/6, CDK2, ATR, CHK1, WEE1, spindle checkpoint, aneuploidy-associated vulnerability, dan quiescent cancer cells.

Tantangan terapi berbasis siklus sel adalah heterogenitas tumor, resistensi adaptif, toksisitas pada jaringan normal yang aktif membelah, dan keberadaan sel quiescent yang kurang sensitif

terhadap terapi antiproliferatif (Wei *et al*., 2025; Kim *et al*., 2025). Strategi kombinasi diperlukan karena penghambatan satu titik siklus sel dapat dikompensasi oleh jalur lain atau menghasilkan seleksi subklon resisten (Matthews *et al*., 2022; Wei *et al*., 2025). Terapi masa depan perlu mengintegrasikan biomarker molekuler seperti status RB, TP53, stres replikasi, DDR deficiency, CIN, dan keadaan quiescent untuk memilih target yang tepat (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025). Penargetan quiescent cancer cells juga menjadi penting karena subpopulasi ini dapat bertahan terhadap terapi dan memicu kekambuhan (Kim *et al*., 2025). Oleh karena itu, terapi berbasis siklus sel harus dirancang sebagai strategi presisi yang mempertimbangkan proliferasi, dormansi, instabilitas genom, dan plastisitas tumor secara bersamaan (Matthews *et al*., 2022; Kim *et al*., 2025).



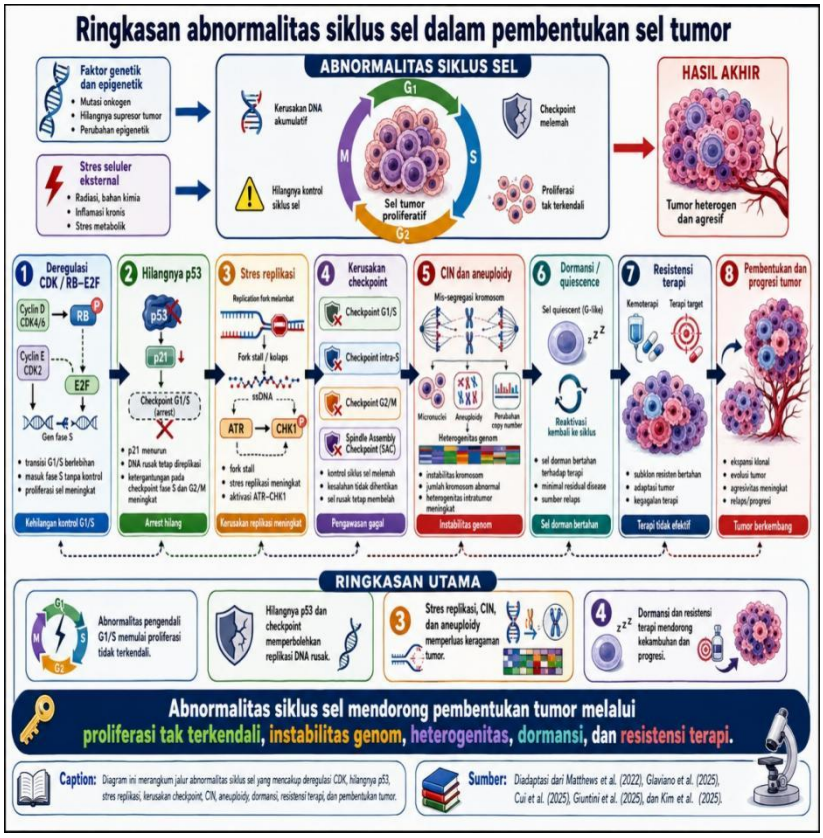
Gambar 6. 20 Strategi Terapi Berdasarkan Abnormalitas Siklus Sel Tumor

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Shim dan Kim (2025), Liu *et al*. (2025), Zerbib *et al*. (2025), dan Kim *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan pemilihan strategi terapi berdasarkan status RB–CDK4/6, TP53, stres replikasi, DDR deficiency, CIN, aneuploidy, dan keberadaan sel quiescent/dorman.

Abnormalitas siklus sel dalam pembentukan sel tumor mencakup deregulasi cyclin–CDK, hilangnya fungsi tumor suppressor, gangguan checkpoint, stres replikasi, instabilitas genom, aneuploidy, kegagalan senescence atau apoptosis, dan keberadaan sel quiescent yang resisten terapi (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025). Deregulasi jalur cyclin D–CDK4/6–RB–E2F mendorong masuk fase S secara tidak terkendali, sedangkan hilangnya p53 melemahkan cell-

cycle arrest dan respons terhadap kerusakan DNA (Shanabag *et al*., 2025; Cui *et al*., 2025). Aktivasi onkogen seperti MYC dapat meningkatkan stres replikasi dan membuat sel kanker bergantung pada jalur DDR untuk bertahan hidup (Giuntini *et al*., 2025). Kesalahan mitosis dan chromosomal instability menghasilkan aneuploidy yang dapat mendukung heterogenitas tumor, adaptasi, dan resistensi terapi (Cheng *et al*., 2025; Mennie *et al*., 2025). Dengan demikian, abnormalitas siklus sel merupakan pusat pembentukan tumor sekaligus dasar pengembangan terapi kanker berbasis siklus sel dan DNA damage response (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025).



Gambar 6. 21 Ringkasan Abnormalitas Siklus Sel dalam Pembentukan Sel Tumor

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Glaviano *et al*. (2025), Cui *et al*. (2025), Giuntini *et al*. (2025), dan Kim *et al*. (2025).

Gambar ini merangkum jalur abnormalitas siklus sel yang mencakup deregulasi CDK, hilangnya p53, stres replikasi, kerusakan checkpoint, CIN, aneuploidy, dormansi, resistensi terapi, dan pembentukan tumor.

DAFTAR PUSTAKA

Cheng, P., *et al*. (2025). The hallmarks of aneuploidy in cancer and congenital aneuploidy syndromes. *Journal article/review*.

Colucci, M., *et al*. (2025). Senescence in cancer. *Cancer Cell*.

Cosenza, M. R., *et al*. (2025). Origins of chromosome instability unveiled by coupled imaging and single-cell genome sequencing. *Nature*.

Cui, X., *et al*. (2025). DNA damage response and cell fate decisions across contexts. *Cell Communication and Signaling*.

Giuntini, F., *et al*. (2025). The leading role of MYC in DNA damage response. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*.

Glaviano, A., *et al*. (2025). Cell cycle dysregulation in cancer. *Pharmacological Reviews*.

Khan, B. D., *et al*. (2025). Cancer cell dormancy: An update to 2025. *Biomedical Research and Therapy*.

Kim, M. J., *et al*. (2025). Diagnosis and therapeutic targeting of quiescent cancer cells. *Journal article/review*.

Lee, H., *et al*. (2025). Cancer stem cells: Landscape, challenges and emerging therapeutic strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*.

Lee, C. H., *et al*. (2025). Therapy-induced senescence and SASP: The p53 axis. *Journal article/review*.

Lindell, E., *et al*. (2023). Quiescent cancer cells: A potential therapeutic target to overcome resistance and relapse in solid tumors. *Cancers*.

Liu, Y., *et al*. (2025). CDK4/6 inhibitors and the promise of combination therapy. *Cancers*.

Matthews, H. K., Bertoli, C., & de Bruin, R. A. M. (2022). Cell cycle control in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 23*, 74–88.

Mennie, A. K., *et al*. (2025). Impact of chromosomal instability and aneuploidy in cancer. *Annual Review of Cancer Biology*.

Rouault, C. D., *et al*. (2025). The interplay of DNA damage, epigenetics and tumour plasticity. *Nature Communications*.

Shanabag, A., *et al*. (2025). Targeting CDK4/6 in breast cancer. *Experimental & Molecular Medicine*.

Shim, Y. J., & Kim, H. (2025). Therapeutic targeting of DNA damage response pathways. *Brain Tumor Research and Treatment*.

Wei, J. R., *et al*. (2025). Overcoming cancer therapy resistance: From drug resistance mechanisms to innovative strategies. *Drug Resistance Updates*.

Xu, B., *et al*. (2025). The multifaceted role of p53 in cancer molecular biology. *Biomolecules*.

Yates, L. A., *et al*. (2025). DNA damage and replication stress checkpoints. *Annual Review of Biochemistry*.

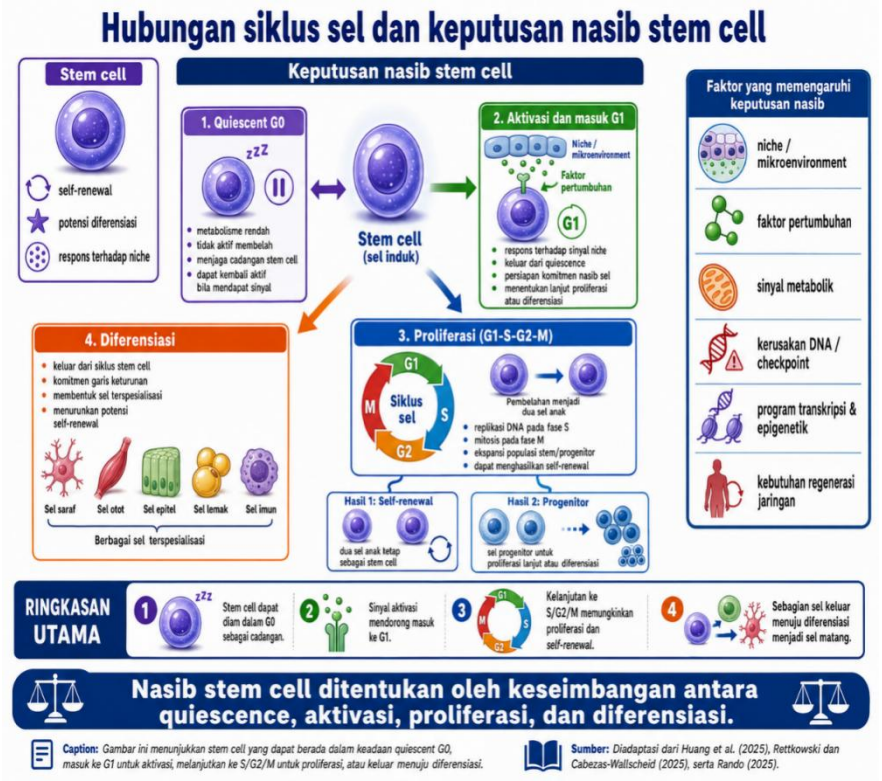
Zerbib, J., *et al*. (2025). Targeting vulnerabilities of aneuploid cells for cancer therapy. *Trends in Cancer*.

BAB 7

PERAN FASE SIKLUS SEL PADA *STEM CELL*

7.1 Pendahuluan: Hubungan Siklus Sel, Stemness, dan Nasib Sel

Stem cell adalah sel yang memiliki kemampuan self-renewal dan diferensiasi, sehingga regulasi siklus sel pada stem cell harus menjaga keseimbangan antara mempertahankan cadangan sel dan menghasilkan sel turunan yang diperlukan jaringan (Huang *et al*., 2025). Fase siklus sel pada stem cell tidak hanya menentukan kapan sel membelah, tetapi juga memengaruhi keputusan nasib sel, seperti tetap stem-like, masuk quiescence, memulai diferensiasi, atau mengalami penuaan seluler (Huang *et al*., 2025; Rando, 2025). Menurut Huang *et al*. (2025), regulasi stemness berkaitan erat dengan jaringan siklus sel yang berpusat pada cyclins, CDK, cyclin-dependent kinase inhibitors, faktor pluripotensi, jalur pensinyalan, epigenetik, dan metabolisme. Hubungan ini menunjukkan bahwa siklus sel bukan hanya mesin pembelahan, tetapi juga platform pengambilan keputusan biologis yang mengarahkan kapasitas regeneratif stem cell (Huang *et al*., 2025; Jia *et al*., 2024). Pada jaringan dewasa, pengaturan fase siklus sel memungkinkan stem cell mempertahankan cadangan jangka panjang, merespons cedera, dan menghindari kelelahan proliferatif yang dapat menyebabkan kegagalan regenerasi (Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025; Ibneeva *et al*., 2024).



Gambar 6. 22 Hubungan Siklus Sel dan Keputusan Nasib Stem Cell

Sumber: Diadaptasi dari Huang *et al*. (2025), Rettkowski dan Cabezas-Wallscheid (2025), serta Rando (2025).

Gambar ini menunjukkan stem cell yang dapat berada dalam keadaan quiescent G0, masuk ke G1 untuk aktivasi, melanjutkan ke S/G2/M untuk proliferasi, atau keluar menuju diferensiasi.

Peran fase siklus sel pada stem cell berbeda antara pluripotent stem cells, adult stem cells, hematopoietic stem cells, neural stem cells, mesenchymal stem cells, induced pluripotent stem cells, dan cancer stem cells (Huang *et al*., 2025; Cerneckis *et al*., 2024; Lee *et al*., 2025). Pluripotent stem cells umumnya memiliki siklus sel yang cepat dan fase G1 yang relatif pendek, sedangkan banyak adult stem cells mempertahankan potensi regeneratif melalui quiescence atau dormancy (Huang *et al*., 2025; Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025). Induced pluripotent stem cells memiliki kapasitas ekspansi luas, dapat direkayasa secara genetik, dan dapat berdiferensiasi

menjadi banyak tipe sel somatik, sehingga kontrol siklus sel menjadi penting untuk keamanan dan kualitas aplikasi regeneratif (Cerneckis *et al*., 2024). Cancer stem cells dapat menggunakan quiescence untuk bertahan dari terapi dan kemudian menginisiasi kekambuhan, sehingga prinsip siklus sel pada stem cell juga relevan dalam onkologi (Lee *et al*., 2025; Friess *et al*., 2024). Dengan demikian, Bab 7 membahas fase siklus sel sebagai penghubung antara stemness, regenerasi, penuaan jaringan, reprogramming, dan resistensi terapi kanker (Huang *et al*., 2025; Lee *et al*., 2025).



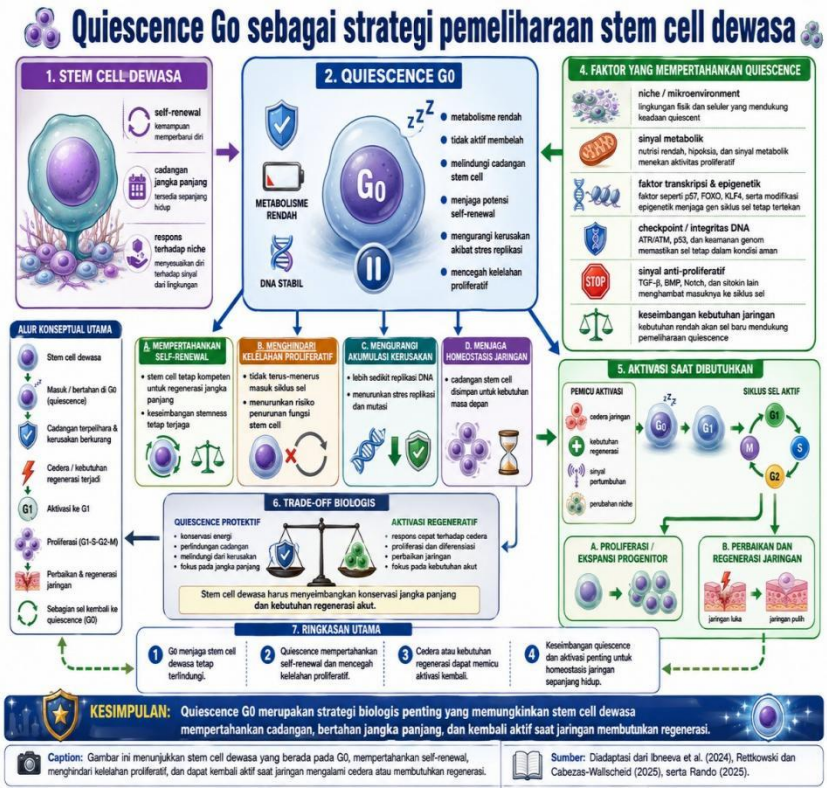
Gambar 7. 1 Spektrum Keadaan Siklus Sel Pada Berbagai Jenis Stem Cell

Sumber: Diadaptasi dari Huang *et al*. (2025), Cerneckis *et al*. (2024), Rettkowski dan Cabezas-Wallscheid (2025), Elkin *et al*. (2025), serta Lee *et al*. (2025).

Gambar ini membandingkan pluripotent stem cells yang cenderung cepat membelah, adult stem cells yang sering quiescent, hematopoietic stem cells yang memiliki dormancy, neural stem cells yang dapat reaktif, dan cancer stem cells yang dapat dorman serta resisten terapi.

7.2 Fase G0 dan Quiescence sebagai Mekanisme Pemeliharaan Stem Cell

Fase G0 pada stem cell merupakan keadaan non-proliferatif yang memungkinkan sel mempertahankan potensi jangka panjang tanpa terus-menerus membelah (Ibneeva *et al*., 2024). Quiescence pada hematopoietic stem cells ditandai oleh keberadaan sel dalam fase G0, kemampuan mempertahankan self-renewal, dan kapasitas multipotensi untuk menghasilkan berbagai garis keturunan darah (Ibneeva *et al*., 2024). Menurut Rettkowski dan Cabezas-Wallscheid (2025), quiescence merupakan keadaan siklus sel reversibel yang mempertahankan potensi self-renewal hematopoietic stem cells, sedangkan dormancy menggambarkan subset stem cell yang sangat jarang membelah dan memiliki sifat stemness paling kuat. Keadaan ini penting karena pembelahan berlebihan dapat meningkatkan risiko kerusakan DNA, kelelahan proliferatif, dan penurunan kapasitas regeneratif (Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025; Rando, 2025). Dengan demikian, G0 bukan keadaan pasif, tetapi strategi biologis untuk menjaga cadangan stem cell sepanjang hidup organisme (Ibneeva *et al*., 2024; Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025).



Gambar 7. 2 Quiescence G0 Sebagai Strategi Pemeliharaan Stem Cell Dewasa

Sumber: Diadaptasi dari Ibneeva *et al*. (2024), Rettkowski dan Cabezas-Wallscheid (2025), serta Rando (2025).

Gambar ini menunjukkan stem cell dewasa yang berada pada G0, mempertahankan self-renewal, menghindari kelelahan proliferatif, dan dapat kembali aktif saat jaringan mengalami cedera atau membutuhkan regenerasi.

Quiescence dapat diidentifikasi melalui DNA content 2N, rendahnya kandungan RNA, tidak adanya marker proliferasi seperti Ki67, atau metode label-retention assay pada studi stem cell tertentu (Ibneeva *et al*., 2024). Pada homeostasis, sebagian besar hematopoietic stem cells berada dalam G0, sedangkan hanya sebagian kecil yang memasuki siklus aktif untuk self-renewal atau komitmen garis keturunan (Ibneeva *et al*., 2024). Dormant hematopoietic stem cells merupakan reservoir yang dapat dimobilisasi pada kondisi stres

untuk melindungi kompartemen stem cell dari kehilangan fungsi jangka panjang (Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025). Pada neural stem cells, keseimbangan antara quiescence dan reaktivasi diperlukan untuk menjaga reservoir neural stem cells sekaligus memungkinkan neurogenesis ketika diperlukan (Elkin *et al*., 2025). Oleh karena itu, quiescence merupakan bentuk kontrol fase siklus sel yang mendukung homeostasis jaringan, regenerasi, dan perlindungan genom stem cell (Ibneeva *et al*., 2024; Elkin *et al*., 2025).



	Quiescent	Dormant	Active	Cycling
Posisi dalam siklus sel	G0	dormansi mendalam / sangat dekat G0	transisi ke G1	G1-S-G2-M
Frekuensi pembelahan	tidak membelah	sangat jarang	mulai aktif	aktif membelah
Aktivitas metabolik	rendah-sedang	rendah	meningkat	tinggi
Fungsi biologis utama	menjaga cadangan	konservasi jangka panjang	memulai respons regenerasi	ekspansi populasi
Potensi aktivasi kembali	ya	ya, tetapi lebih terbatas / spesifik	sedang berlangsung	tidak relevan

1. Quiescent stem cell berada pada G0 dan menjaga cadangan sel induk.
2. Dormant stem cell lebih dalam, lebih protektif, dan membelah sangat jarang.
3. Active stem cell adalah fase transisi saat sel mulai masuk G1.
4. Cycling stem cell menjalani G1-S-G2-M untuk proliferasi.

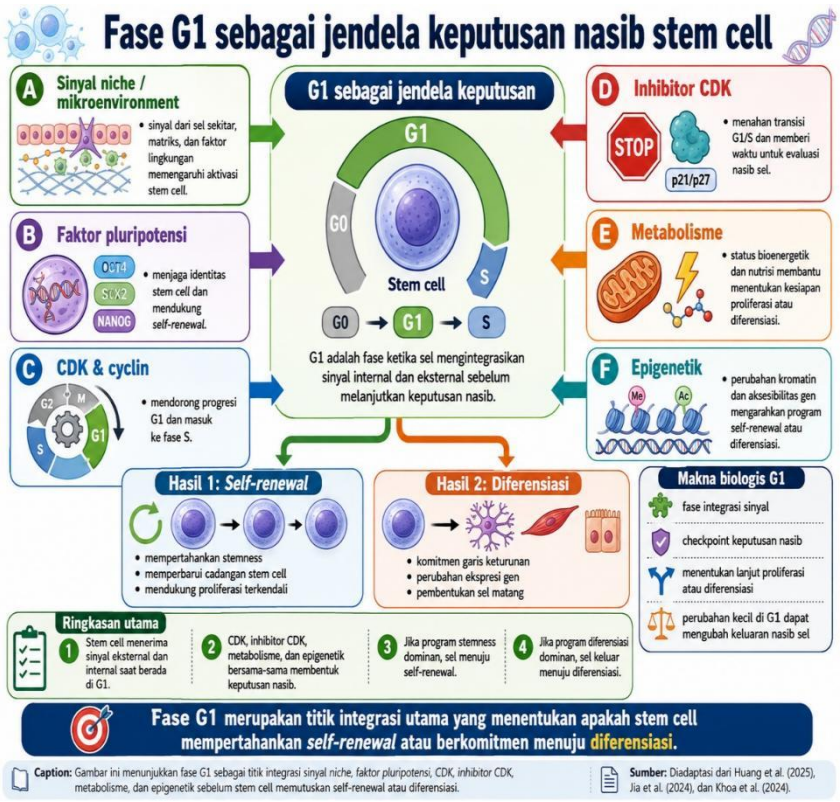
Gambar 7. 3 Perbedaan Quiescent, Dormant, Active, dan Cycling Stem Cell

Sumber: Diadaptasi dari Ibneeva *et al*. (2024), Rettkowski dan Cabezas-Wallscheid (2025), serta Elkin *et al*. (2025).

Gambar ini membedakan quiescent stem cell di G0, dormant stem cell dengan pembelahan sangat jarang, active stem cell yang baru memasuki siklus, dan cycling stem cell yang berada pada G1–S–G2–M.

7.3 Fase G1 sebagai Jendela Keputusan antara Self-Renewal dan Diferensiasi

Fase G1 pada stem cell sering dipandang sebagai jendela penting yang menghubungkan sinyal eksternal, faktor pluripotensi, aktivitas CDK, dan keputusan diferensiasi (Huang *et al*., 2025). Pada pluripotent stem cells, struktur siklus sel yang khas berhubungan dengan aktivitas cyclin–CDK, faktor transkripsi pluripotensi, metabolisme glikolitik, dan modifikasi epigenetik yang mendukung proliferasi cepat (Huang *et al*., 2025). Menurut Huang *et al*. (2025), cyclin E–CDK2 dan cyclin A–CDK2 berperan dalam progresi cepat fase G1/S dan fase S pada embryonic stem cells. Fase G1 yang relatif pendek pada pluripotent stem cells dapat mempertahankan keadaan pluripoten karena sel memiliki waktu yang lebih terbatas untuk menerima sinyal diferensiasi (Huang *et al*., 2025). Dengan demikian, durasi dan kualitas fase G1 menjadi faktor penting dalam mengatur apakah stem cell mempertahankan stemness atau memulai diferensiasi (Huang *et al*., 2025; Jia *et al*., 2024).

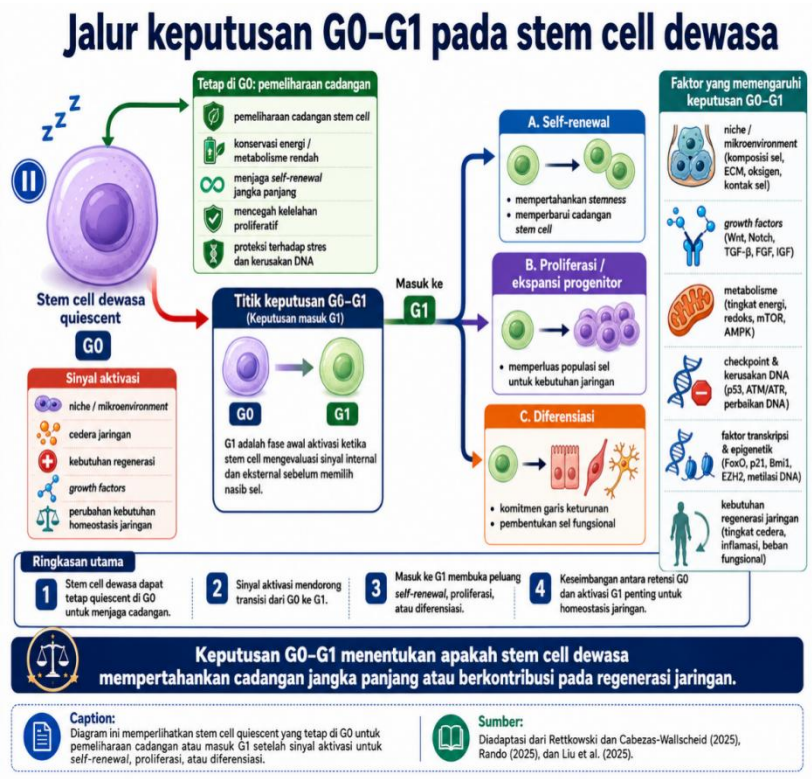


Gambar 7. 4 Fase G1 Sebagai Jendela Keputusan Nasib Stem Cell
Sumber: Diadaptasi dari Huang *et al*. (2025), Jia *et al*. (2024), dan Khoa *et al*. (2024).

Gambar ini menunjukkan fase G1 sebagai titik integrasi sinyal niche, faktor pluripotensi, CDK, inhibitor CDK, metabolisme, dan epigenetik sebelum stem cell memutuskan self-renewal atau diferensiasi.

Pada adult stem cells, fase G1 juga penting karena re-entry dari G0 menuju G1 menentukan apakah sel akan mulai membelah atau tetap mempertahankan cadangan quiescent (Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025). Aktivasi G1 yang terlalu sering dapat menguras pool stem cell, sedangkan kegagalan masuk G1 dapat menghambat regenerasi jaringan setelah cedera (Rando, 2025). Pada hematopoietic stem cells, negative cell-cycle regulators dan jalur metabolik membantu mempertahankan quiescence serta mencegah kelelahan proliferatif (Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025). Pada

mesenchymal stem cells, regulator siklus sel seperti p53, BMI1, dan RB ikut mengatur self-renewal serta diferensiasi, sehingga perubahan pada fase G1 dapat memengaruhi potensi terapeutik sel tersebut (Liu *et al*., 2025). Dengan demikian, G1 menjadi fase kritis yang mengatur transisi dari perlindungan cadangan stem cell menuju kebutuhan proliferasi dan diferensiasi jaringan (Huang *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025).

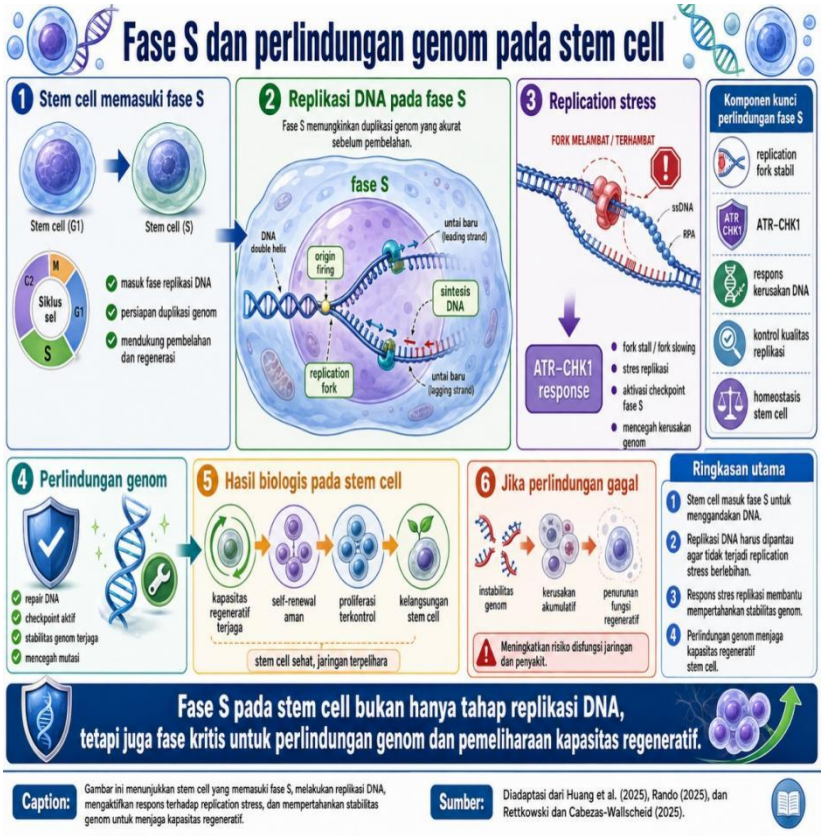


Gambar 7. 5 Jalur Keputusan G0–G1 pada Stem Cell Dewasa
Sumber: Diadaptasi dari Rettkowski dan Cabezas-Wallscheid (2025), Rando (2025), dan Liu *et al*. (2025).

Gambar ini memperlihatkan stem cell quiescent yang tetap di G0 untuk pemeliharaan cadangan atau masuk G1 setelah sinyal aktivasi untuk self-renewal, proliferasi, atau diferensiasi.

7.4 Fase S, Replikasi DNA, dan Perlindungan Genom Stem Cell

Fase S pada stem cell merupakan tahap replikasi DNA yang harus berlangsung sangat akurat karena kesalahan genomik dapat diwariskan ke populasi stem cell dan sel turunan jaringan (Huang *et al*., 2025). Stem cell memiliki kebutuhan unik karena harus mempertahankan kapasitas self-renewal sekaligus menjaga integritas genom dalam jangka panjang (Rando, 2025). Pada pluripotent stem cells, proliferasi cepat dapat meningkatkan tekanan replikasi, sehingga koordinasi antara siklus sel, DNA damage response, dan mekanisme perbaikan DNA menjadi sangat penting (Huang *et al*., 2025). Pada adult stem cells, frekuensi masuk fase S yang rendah dapat mengurangi paparan terhadap stres replikasi, tetapi aktivasi berulang akibat cedera atau inflamasi dapat meningkatkan risiko kerusakan DNA (Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025). Oleh karena itu, fase S pada stem cell berfungsi sebagai titik rawan sekaligus titik pengawasan penting untuk menjaga kualitas regenerasi jaringan (Huang *et al*., 2025; Rando, 2025).

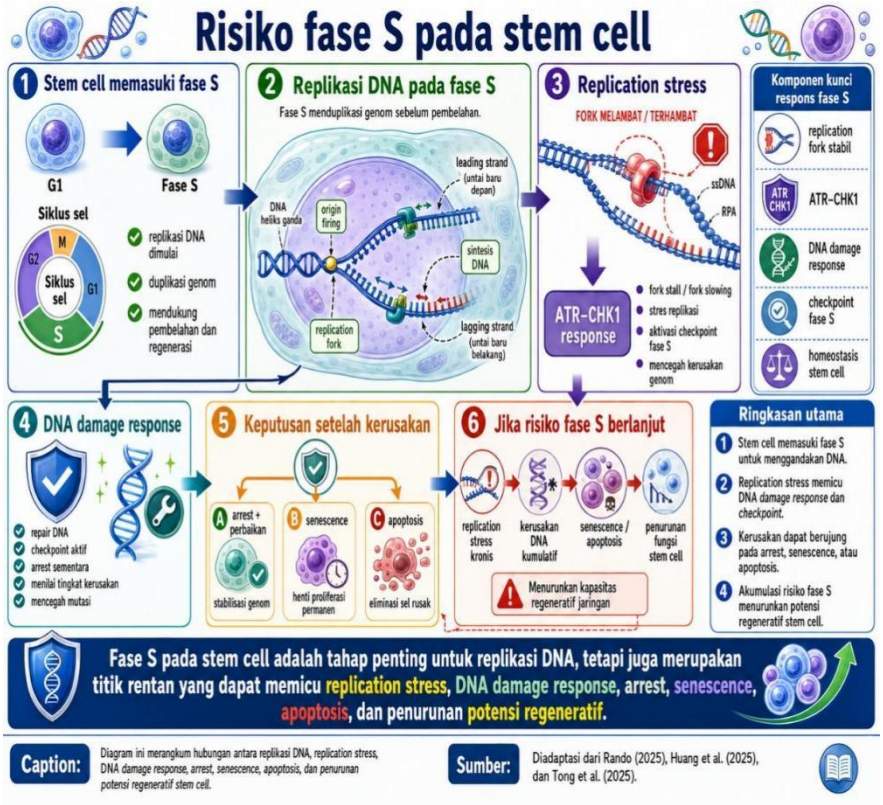


Gambar 7. 6 Fase S dan Perlindungan Genom Pada Stem Cell
Sumber: Diadaptasi dari Huang *et al.* (2025), Rando (2025), dan Rettkowski dan Cabezas-Wallscheid (2025).

Gambar ini menunjukkan stem cell yang memasuki fase S, melakukan replikasi DNA, mengaktifkan respons terhadap replication stress, dan mempertahankan stabilitas genom untuk menjaga kapasitas regeneratif.

Kerusakan DNA pada stem cell dapat berdampak lebih luas daripada pada sel diferensiasi karena stem cell berkontribusi terhadap populasi sel jangka panjang dalam jaringan (Rando, 2025). Stem cell yang mengalami kerusakan selama fase S dapat mengalami arrest, senescence, apoptosis, diferensiasi abnormal, atau kehilangan kapasitas self-renewal (Rando, 2025; Huang *et al*., 2025). Pada aging, somatic stem cells kehilangan kemampuan mempertahankan homeostasis jaringan dan regenerasi karena akumulasi stres intrinsik

serta ekstrinsik (Rando, 2025). Gangguan fase S juga dapat berkontribusi pada penuaan stem cell melalui kerusakan DNA, stres oksidatif, dan aktivasi checkpoint p53/p21 (Tong *et al*., 2025). Dengan demikian, kontrol fase S menjadi komponen penting dalam menjaga keseimbangan antara proliferasi regeneratif dan pencegahan akumulasi kerusakan genom pada stem cell (Rando, 2025; Tong *et al*., 2025).

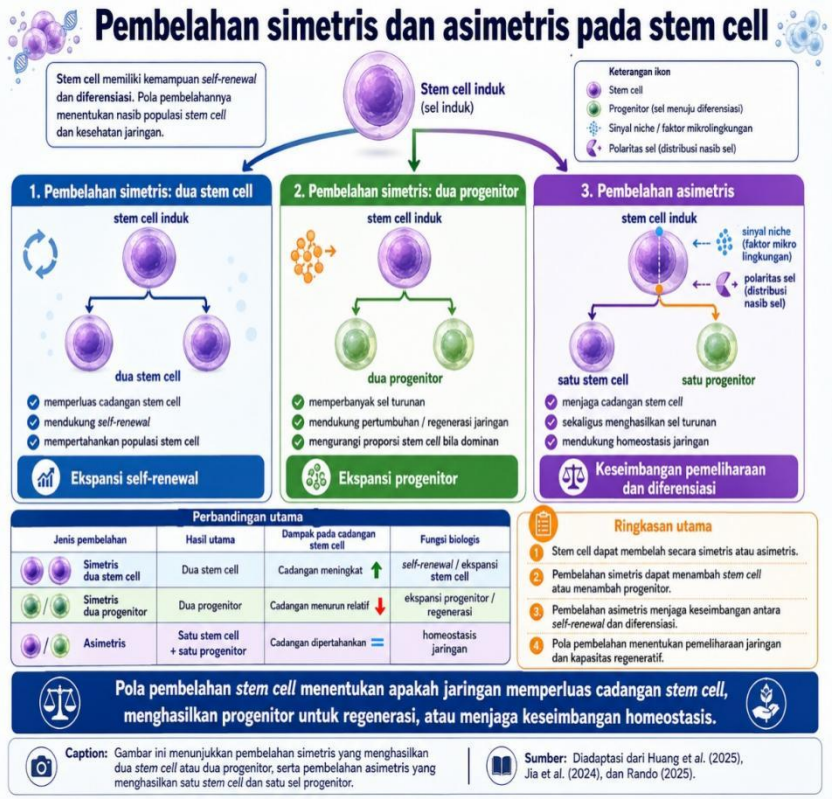


Gambar 7. 7 Risiko fase S pada Stem Cell
Sumber: Diadaptasi dari Rando (2025), Huang *et al*. (2025), dan Tong *et al*. (2025).

Gambar ini merangkum hubungan antara replikasi DNA, replication stress, DNA damage response, arrest, senescence, apoptosis, dan penurunan potensi regeneratif stem cell.

7.5 Fase G2/M, Pembelahan, dan Pilihan Simetris-Asimetris pada Stem Cell

Fase G2/M pada stem cell berperan memastikan bahwa sel hanya memasuki pembelahan setelah DNA selesai direplikasi dan kerusakan genom terkendali (Huang *et al*., 2025). Pada stem cell, pembelahan tidak hanya menghasilkan dua sel anak, tetapi juga menentukan apakah kedua sel mempertahankan stemness atau salah satu sel memasuki jalur diferensiasi (Huang *et al*., 2025). Pembelahan simetris dapat memperluas pool stem cell atau menghasilkan dua sel yang berdiferensiasi, sedangkan pembelahan asimetris dapat mempertahankan satu stem cell dan menghasilkan satu progenitor yang lebih terdiferensiasi (Huang *et al*., 2025). Keputusan simetris atau asimetris dipengaruhi oleh polaritas sel, sinyal niche, orientasi spindle, dan status fase siklus sel (Huang *et al*., 2025; Jia *et al*., 2024). Dengan demikian, fase G2/M pada stem cell merupakan titik integrasi antara kontrol kualitas genom dan pola pembagian nasib sel anak (Huang *et al*., 2025).

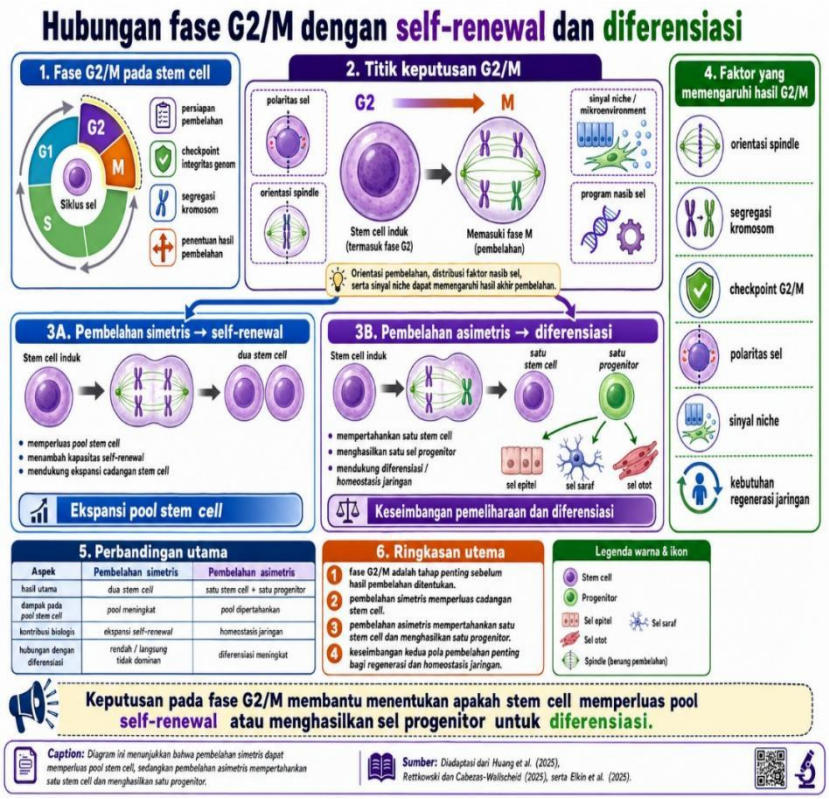


Gambar 7. 8 Pembelahan Simetris dan Asimetris Pada Stem Cell
Sumber: Diadaptasi dari Huang *et al*. (2025), Jia *et al*. (2024), dan Rando (2025).

Gambar ini menunjukkan pembelahan simetris yang menghasilkan dua stem cell atau dua progenitor, serta pembelahan asimetris yang menghasilkan satu stem cell dan satu sel progenitor.

Pembelahan yang tidak terkontrol dapat menyebabkan ekspansi stem cell abnormal, sedangkan pembelahan yang terlalu jarang dapat mengurangi regenerasi jaringan (Rando, 2025). Pada jaringan yang cepat diperbarui, seperti darah dan epitel, stem cell perlu menyeimbangkan self-renewal dengan produksi progenitor untuk mempertahankan homeostasis (Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025). Pada sistem saraf, neural stem cells perlu menjaga keseimbangan antara quiescence, reaktivasi, proliferasi progenitor, dan diferensiasi neuron atau glia (Elkin *et al*., 2025). Jika pembelahan stem cell mengalami gangguan orientasi atau kontrol checkpoint,

jaringan dapat mengalami kegagalan regenerasi atau ekspansi sel abnormal (Huang *et al*., 2025; Rando, 2025). Oleh karena itu, fase G2/M dan pola pembelahan stem cell sangat penting dalam mempertahankan keseimbangan antara perbaikan jaringan dan pencegahan tumorigenesis (Huang *et al*., 2025; Lee *et al*., 2025).



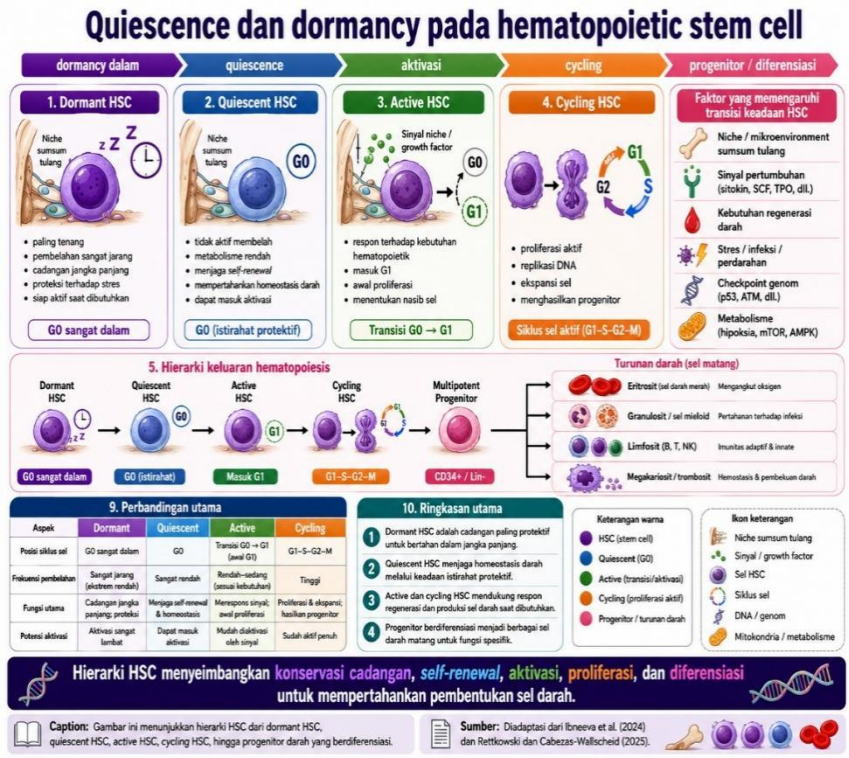
Gambar 7. 9 Hubungan Fase G2/M dengan Self-Renewal dan Diferensiasi

Sumber: Diadaptasi dari Huang *et al*. (2025), Rettkowski dan Cabezas-Wallscheid (2025), serta Elkin *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan bahwa pembelahan simetris dapat memperluas pool stem cell, sedangkan pembelahan asimetris mempertahankan satu stem cell dan menghasilkan satu progenitor.

7.6 Hematopoietic Stem Cell: Quiescence, Dormancy, dan Regenerasi Darah

Hematopoietic stem cells adalah stem cell dewasa yang mempertahankan pembentukan seluruh garis keturunan darah melalui kombinasi self-renewal dan multipotensi (Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025). Quiescence merupakan keadaan fundamental pada hematopoietic stem cells karena sebagian besar HSC berada dalam G0 pada homeostasis (Ibneeva *et al*., 2024). Menurut Ibneeva *et al*. (2024), HSC tetap mempertahankan self-renewal dan multipotensi meskipun berada dalam keadaan quiescent. Dormant HSC merupakan subset quiescent yang memiliki laju pembelahan sangat rendah dan berfungsi sebagai reservoir dengan sifat stemness yang kuat (Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025). Dengan demikian, fase G0 dan dormancy pada HSC merupakan mekanisme protektif yang menjaga hematopoiesis sepanjang hidup (Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025; Ibneeva *et al*., 2024).



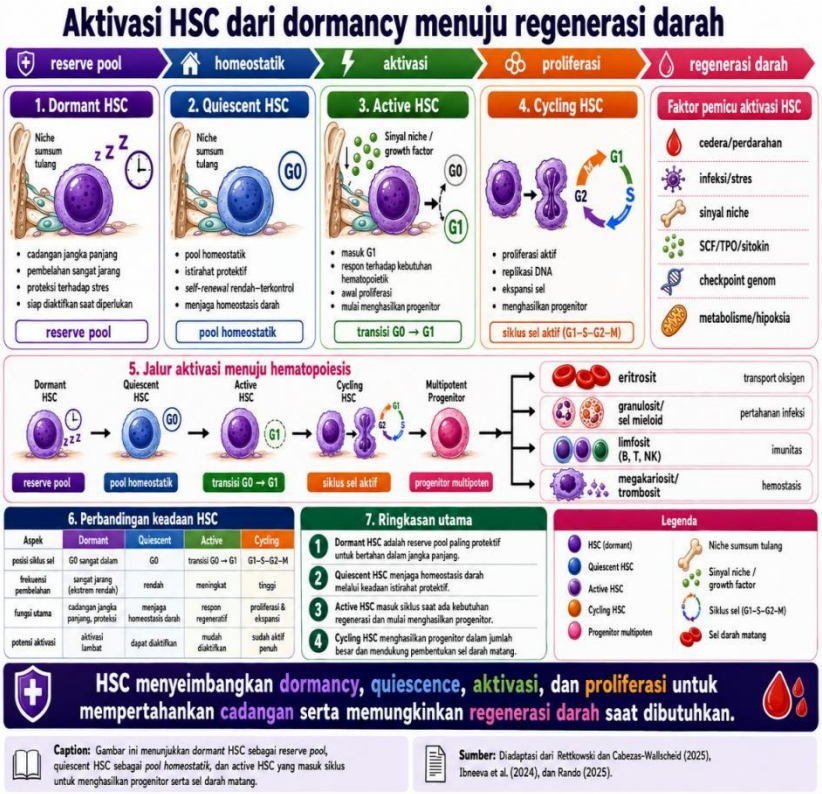
Gambar 7. 10 Quiescence dan Dormancy Pada Hematopoietic Stem Cell

Sumber: Diadaptasi dari Ibneeva *et al*. (2024) dan Rettkowski dan Cabezas-Wallscheid (2025).

Gambar ini menunjukkan hierarki HSC dari dormant HSC, quiescent HSC, active HSC, cycling HSC, hingga progenitor darah yang berdiferensiasi.

Keseimbangan HSC antara dormancy dan aktivasi dapat berubah saat terjadi perdarahan, infeksi, inflamasi, kemoterapi, transplantasi, atau cedera jaringan (Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025). Aktivasi HSC diperlukan untuk regenerasi darah, tetapi aktivasi berulang dapat menyebabkan kelelahan stem cell dan menurunkan kapasitas kompetitif jangka panjang (Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025). HSC quiescent juga dipengaruhi oleh niche sumsum tulang, metabolisme, oksigen lokal, dan regulator cell-cycle inhibitors (Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025). Menurut Ibneeva *et al*. (2024), quiescence dan dormancy tidak identik karena

dormant HSC memiliki karakter reserve pool yang lebih dalam dan jarang dimobilisasi dibandingkan HSC quiescent biasa. Dengan demikian, pemahaman fase siklus sel HSC penting untuk transplantasi, regenerasi darah, penuaan hematopoietik, dan penyakit hematologis (Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025; Rando, 2025).



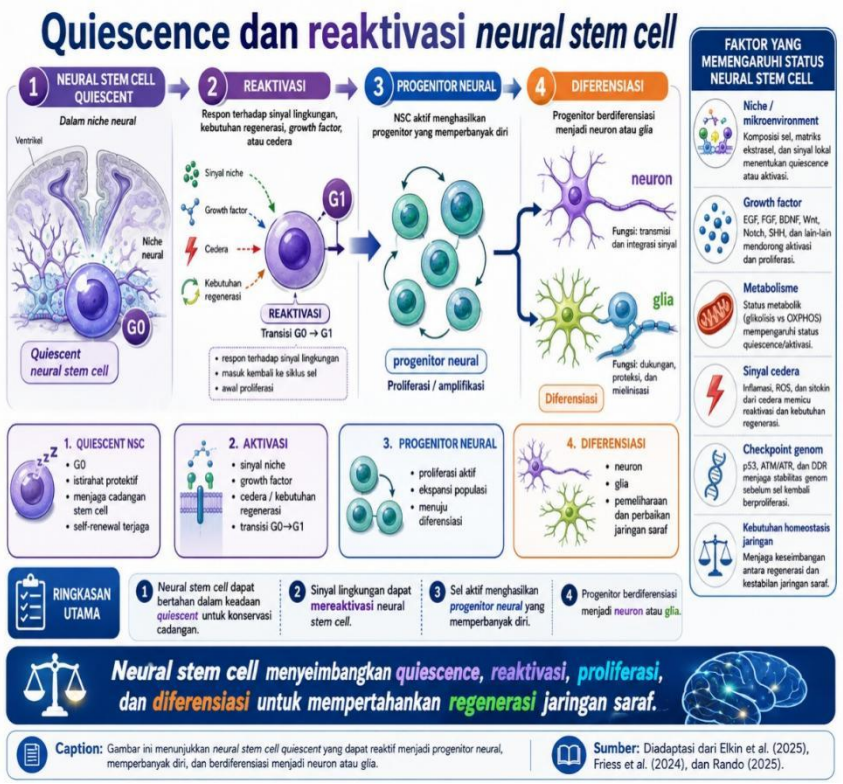
Gambar 7. 11 Aktivasi HSC dari Dormancy Menuju Regenerasi Darah

Sumber: Diadaptasi dari Rettkowski dan Cabezas-Wallscheid (2025), Ibneeva *et al*. (2024), dan Rando (2025).

Gambar ini menunjukkan dormant HSC sebagai reserve pool, quiescent HSC sebagai pool homeostatik, dan active HSC yang masuk siklus untuk menghasilkan progenitor serta sel darah matang.

7.7 Neural Stem Cell: Quiescence, Reaktivasi, dan Neurogenesis

Neural stem cells mempertahankan kapasitas pembentukan sel saraf dan glia melalui keseimbangan antara quiescence dan reaktivasi (Elkin *et al*., 2025). Quiescent neural stem cells dapat tetap berada dalam keadaan non-proliferatif untuk menjaga cadangan jangka panjang, tetapi dapat kembali aktif saat menerima sinyal perkembangan, cedera, atau kebutuhan neurogenesis (Elkin *et al*., 2025). Menurut Elkin *et al*. (2025), mekanisme molekuler yang mengatur quiescence dan reaktivasi NSC masih menjadi fokus penelitian melalui model Drosophila, mamalia, dan zebrafish. Regulasi fase siklus sel pada NSC penting karena aktivasi berlebihan dapat menguras cadangan sel, sedangkan aktivasi tidak memadai dapat mengganggu perbaikan dan plastisitas jaringan saraf (Elkin *et al*., 2025; Rando, 2025). Dengan demikian, quiescence NSC adalah bentuk kontrol siklus sel yang menjaga potensi neurogenik sepanjang hidup (Elkin *et al*., 2025).

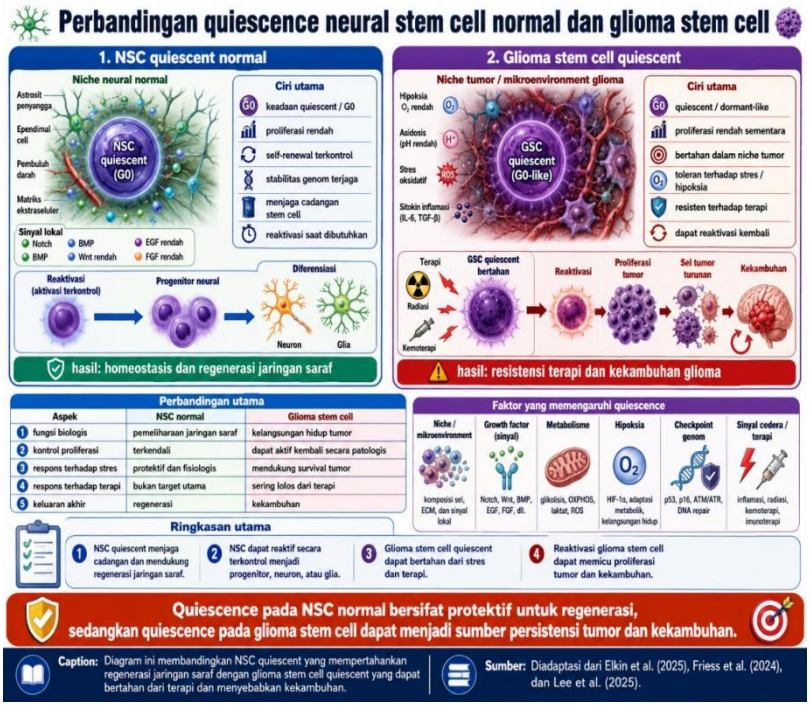


Gambar 7. 12 Quiescence dan Reaktivasi Neural Stem Cell
Sumber: Diadaptasi dari Elkin *et al*. (2025), Friess *et al*. (2024), dan Rando (2025).

Gambar ini menunjukkan neural stem cell quiescent yang dapat reaktif menjadi progenitor neural, memperbanyak diri, dan berdiferensiasi menjadi neuron atau glia.

Studi neural stem cell juga relevan untuk glioma stem cells karena sel tumor neural-like dapat menggunakan quiescence untuk bertahan dari terapi (Friess *et al*., 2024). Pada glioblastoma, quiescent glioma stem cells dilaporkan mampu bertahan setelah kemoradiasi dan kemudian reaktivasi untuk memicu pertumbuhan ulang tumor (Friess *et al*., 2024). Keadaan ini memperlihatkan bahwa program quiescence yang berguna pada stem cell normal dapat menjadi mekanisme resistensi ketika digunakan oleh sel tumor (Friess *et al*., 2024; Lee *et al*., 2025). Alat in vitro dan in vivo untuk mempelajari quiescence NSC dan glioma stem cells diperlukan untuk memahami

biologi reaktivasi serta mengembangkan terapi yang menargetkan sel dorman (Friess *et al*., 2024). Oleh karena itu, fase G0 pada NSC tidak hanya penting bagi regenerasi otak, tetapi juga bagi pemahaman kekambuhan tumor otak (Friess *et al*., 2024; Lee *et al*., 2025).



Gambar 7. 13 Perbandingan Quiescence Neural Stem Cell Normal Dan Glioma Stem Cell

Sumber: Diadaptasi dari Elkin *et al*. (2025), Friess *et al*. (2024), dan Lee *et al*. (2025).

Gambar ini membandingkan NSC quiescent yang mempertahankan regenerasi jaringan saraf dengan glioma stem cell quiescent yang dapat bertahan dari terapi dan menyebabkan kekambuhan.

7.8 Pluripotent Stem Cell dan iPSC: Siklus Sel Cepat, Reprogramming, dan Aplikasi Regeneratif

Pluripotent stem cells memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi sel dari tiga lapisan germinal, sehingga regulasi siklus selnya berhubungan erat dengan pemeliharaan pluripotensi dan keputusan

diferensiasi (Jia *et al*., 2024). Pada embryonic stem cells, regulasi cell-cycle genes, faktor pluripotensi, metabolisme, dan epigenetik membentuk arsitektur siklus sel yang berbeda dari sel somatik terdiferensiasi (Huang *et al*., 2025). Quiescent embryonic stem cells juga dapat memiliki potensi nasib yang diperluas, termasuk kapasitas menghasilkan sel embrionik dan ekstraembrionik pada konteks tertentu (Khoa *et al*., 2024). Khoa *et al*. (2024) menunjukkan bahwa qESC memiliki lanskap metabolik yang berbeda dari cycling ESC, termasuk penurunan metabolit one-carbon S-adenosylmethionine. Dengan demikian, bahkan pada stem cell pluripoten, perubahan fase siklus sel dapat berhubungan dengan metabolisme, epigenetik, dan keluasan potensi nasib sel (Khoa *et al*., 2024; Huang *et al*., 2025).

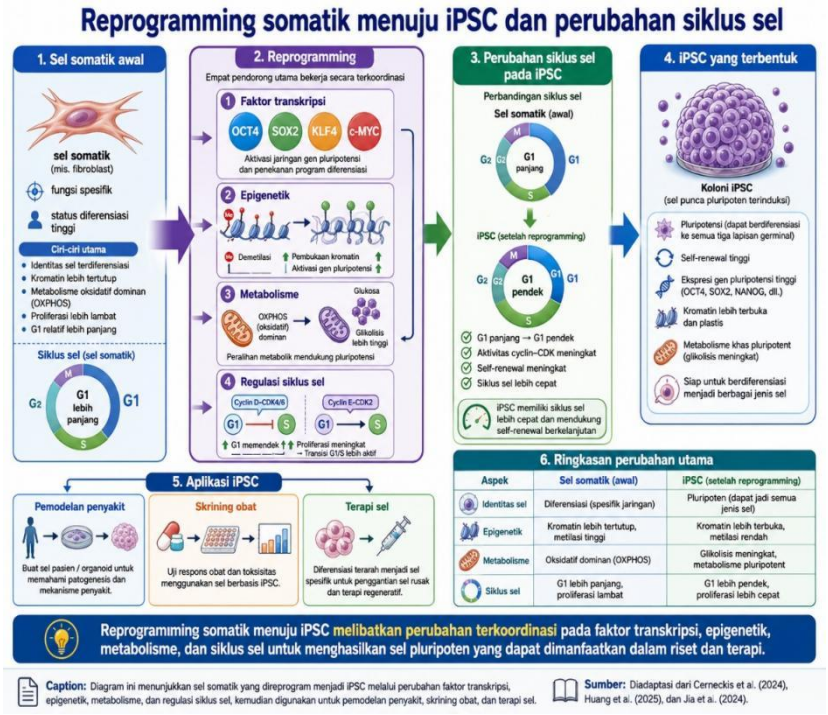


Gambar 7. 14 Siklus Sel Pluripotent Stem Cell dan Hubungan Dengan Pluripotensi

Sumber: Diadaptasi dari Huang *et al*. (2025), Jia *et al*. (2024), dan Khoa *et al*. (2024).

Gambar ini menunjukkan pluripotent stem cell dengan fase G1 pendek, aktivitas cyclin–CDK tinggi, metabolisme khas, dan hubungan antara siklus sel, epigenetik, serta pemeliharaan pluripotensi.

Induced pluripotent stem cells merupakan sel somatik yang direprogram menjadi keadaan pluripoten dan dapat digunakan untuk pemodelan penyakit, skrining obat, rekayasa genetik, organoid, serta terapi sel (Cerneckis *et al*., 2024). Menurut Cerneckis *et al*. (2024), iPSC memiliki kapasitas ekspansi hampir tidak terbatas, dapat direkayasa secara genetik, dan dapat berdiferensiasi menjadi sebagian besar tipe sel somatik. Reprogramming menuju iPSC melibatkan perubahan identitas sel, program transkripsi, epigenetik, dan regulasi siklus sel (Cerneckis *et al*., 2024; Huang *et al*., 2025). Kontrol siklus sel penting dalam iPSC karena ekspansi berlebihan, kerusakan DNA, atau instabilitas genom dapat menurunkan keamanan aplikasi klinis (Cerneckis *et al*., 2024). Oleh karena itu, fase siklus sel pada iPSC harus dipantau untuk menjaga kualitas, stabilitas genom, dan keamanan diferensiasi dalam aplikasi regeneratif (Cerneckis *et al*., 2024; Huang *et al*., 2025).



Gambar 7. 15 Reprogramming Somatik Menuju iPSC dan Perubahan Siklus Sel

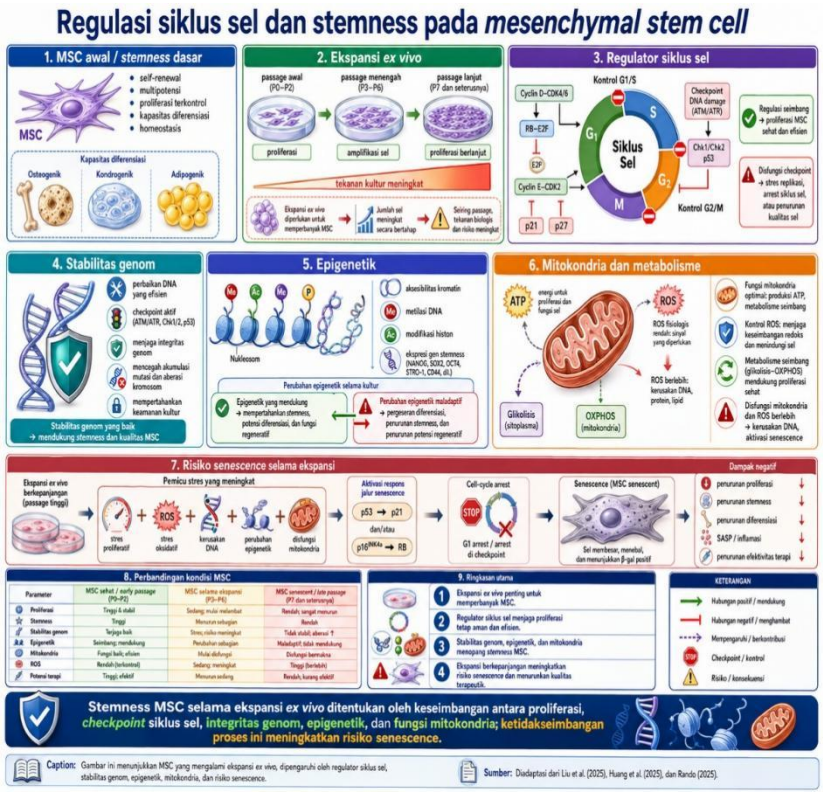
Sumber: Diadaptasi dari Cerneckis *et al.* (2024), Huang *et al.* (2025), dan Jia *et al.* (2024).

Gambar ini menunjukkan sel somatik yang direprogram menjadi iPSC melalui perubahan faktor transkripsi, epigenetik, metabolisme, dan regulasi siklus sel, kemudian digunakan untuk pemodelan penyakit, skrining obat, dan terapi sel.

7.9 Mesenchymal Stem Cell: Ekspansi Ex Vivo, Stemness, dan Risiko Senescence

Mesenchymal stem cells banyak digunakan dalam riset dan aplikasi klinis karena memiliki potensi diferensiasi multipoten, sifat parakrin, dan kemampuan modulasi jaringan (Liu *et al.*, 2025). Menurut Liu *et al.* (2025), stemness MSC diatur oleh faktor transkripsi, regulator siklus sel, gen stabilitas genom, kontrol kualitas sel, epigenetik, non-coding RNA, fungsi mitokondria, faktor pertumbuhan, dan modifikasi m6A. Regulator siklus sel seperti p53,

BMI1, dan RB ikut memengaruhi self-renewal serta diferensiasi MSC (Liu *et al*., 2025). Dalam ekspansi ex vivo, MSC harus membelah cukup banyak untuk mencapai jumlah terapeutik, tetapi pembelahan berulang dapat meningkatkan risiko senescence dan penurunan potensi stemness (Liu *et al*., 2025; Rando, 2025). Dengan demikian, fase siklus sel MSC menjadi faktor penting untuk menjaga keseimbangan antara ekspansi produksi dan kualitas biologis sel (Liu *et al*., 2025).

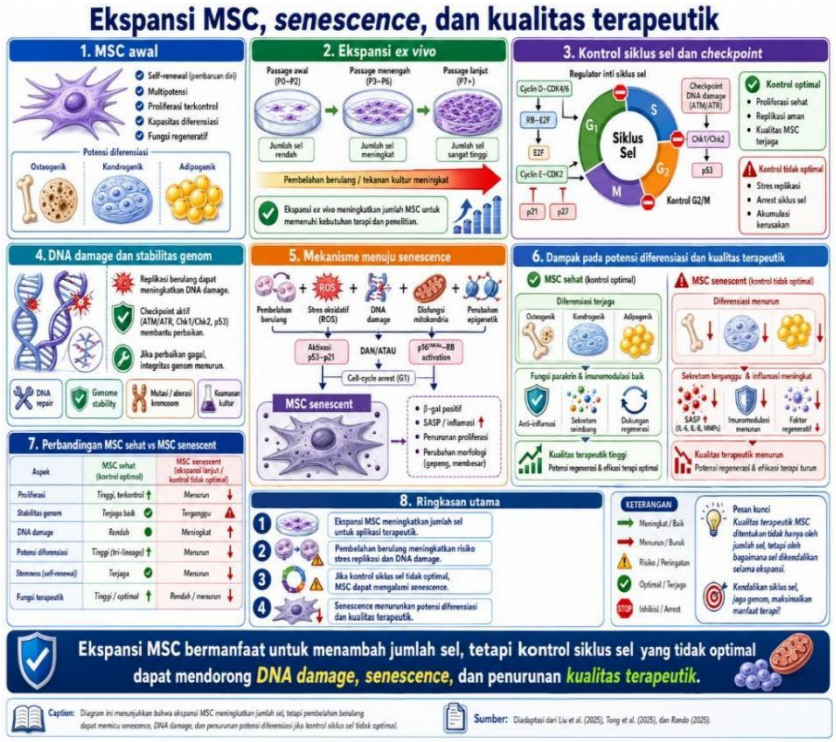


Gambar 7. 16 Regulasi Siklus Sel dan Stemness Pada Mesenchymal Stem Cell

Sumber: Diadaptasi dari Liu *et al*. (2025), Huang *et al*. (2025), dan Rando (2025).

Gambar ini menunjukkan MSC yang mengalami ekspansi ex vivo, dipengaruhi oleh regulator siklus sel, stabilitas genom, epigenetik, mitokondria, dan risiko senescence.

Senescence MSC dapat menurunkan kemampuan diferensiasi, mengubah sekresi parakrin, dan mengurangi potensi terapeutik (Liu *et al*., 2025; Rando, 2025). Gangguan fase S dan M pada stem cell aging dapat dipengaruhi oleh DNA damage, oxidative stress, telomere dysfunction, serta aktivasi checkpoint p53/p21 (Tong *et al*., 2025). Dalam konteks regenerasi tulang dan penyakit degeneratif, dysregulation siklus sel stem cell dapat berkontribusi terhadap penurunan kapasitas proliferasi dan diferensiasi (Tong *et al*., 2025). Strategi mempertahankan MSC stemness selama ekspansi perlu mempertimbangkan regulator siklus sel, stabilitas genom, metabolisme, dan kualitas mitokondria (Liu *et al*., 2025). Oleh karena itu, kontrol fase siklus sel MSC merupakan elemen penting dalam standar produksi cell therapy dan evaluasi keamanan translasi klinis (Liu *et al*., 2025).

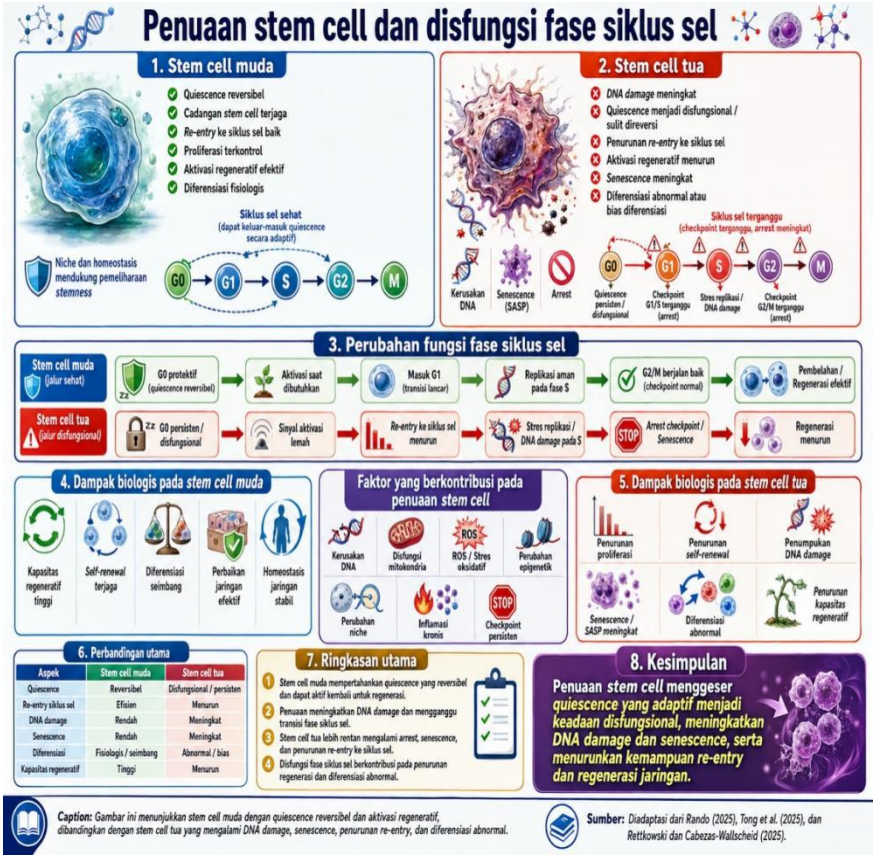


Gambar 7. 17 Ekspansi MSC, Senescence, dan Kualitas Terapeutik
Sumber: Diadaptasi dari Liu *et al.* (2025), Tong *et al.* (2025), dan Rando (2025).

Gambar ini menunjukkan bahwa ekspansi MSC meningkatkan jumlah sel, tetapi pembelahan berulang dapat memicu senescence, DNA damage, dan penurunan potensi diferensiasi jika kontrol siklus sel tidak optimal.

7.10 Penuaan Stem Cell dan Gangguan Siklus Sel

Penuaan stem cell ditandai oleh penurunan kemampuan mempertahankan homeostasis jaringan dan mendukung regenerasi setelah cedera (Rando, 2025). Menurut Rando (2025), stem cell yang menua tetap lebih terlindungi daripada beberapa sel turunan terdiferensiasi, tetapi tetap rentan terhadap stres intrinsik dan ekstrinsik yang mengurangi fungsi regeneratif. Gangguan siklus sel pada penuaan dapat mencakup peningkatan arrest, perubahan quiescence, penurunan re-entry ke siklus aktif, akumulasi DNA damage, dan perubahan diferensiasi (Rando, 2025; Tong *et al*., 2025). Telomere shortening, oxidative stress, replication stress, dan perubahan epigenetik dapat berkontribusi terhadap disfungsi fase siklus sel pada stem cell tua (Tong *et al*., 2025). Dengan demikian, penuaan stem cell dapat dipahami sebagai kegagalan progresif dalam menjaga keseimbangan antara proteksi quiescence dan kapasitas aktivasi regeneratif (Rando, 2025; Tong *et al*., 2025).

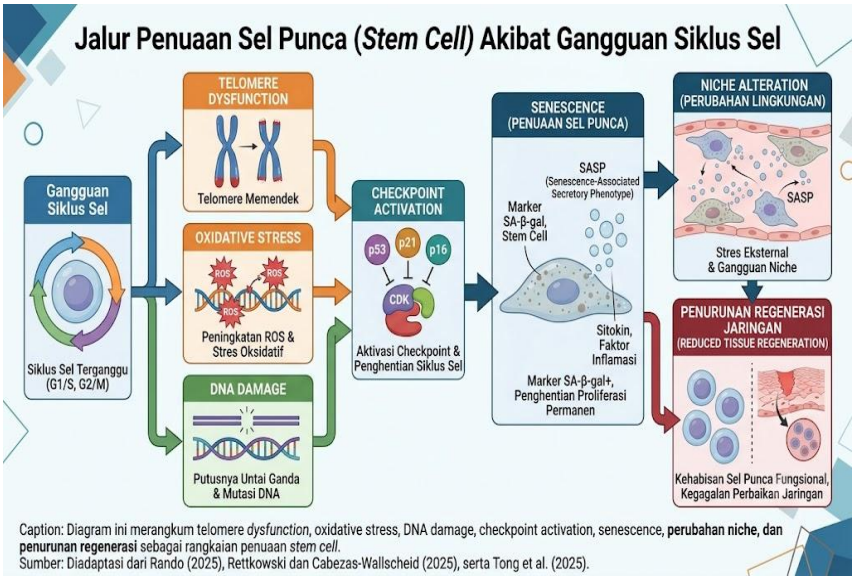


Gambar 7. 18 Penuaan Stem Cell dan Disfungsi Fase Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Rando (2025), Tong *et al.* (2025), dan Rettkowski dan Cabezas-Wallscheid (2025).

Gambar ini menunjukkan stem cell muda dengan quiescence reversibel dan aktivasi regeneratif, dibandingkan dengan stem cell tua yang mengalami DNA damage, senescence, penurunan re-entry, dan diferensiasi abnormal.

Penuaan dapat mengubah niche stem cell sehingga sinyal yang mengatur quiescence, reaktivasi, metabolisme, dan diferensiasi menjadi tidak optimal (Rando, 2025). Pada hematopoietic stem cells, gangguan quiescence dan dormancy dapat berhubungan dengan disfungsi regenerasi dan penyakit darah (Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025). Pada stem cell tulang dan jaringan mesenkimal, gangguan siklus sel dapat berkontribusi terhadap senescence,

osteoporosis, dan penurunan regenerasi jaringan (Tong *et al*., 2025). Strategi memperbaiki penuaan stem cell dapat diarahkan pada modulasi DNA damage response, metabolisme, epigenetik, dan regulator cell-cycle checkpoints (Tong *et al*., 2025; Rando, 2025). Oleh karena itu, peran fase siklus sel pada stem cell sangat relevan untuk memahami aging, penyakit degeneratif, dan pengembangan terapi regeneratif (Rando, 2025; Tong *et al*., 2025).



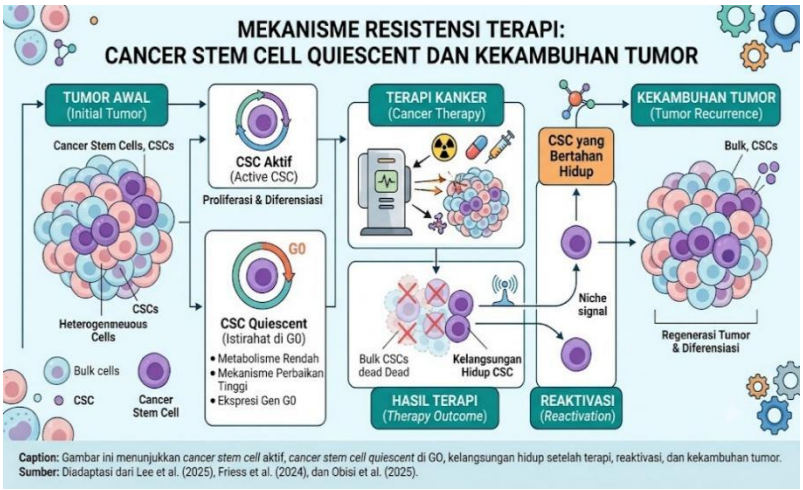
Gambar 7. 19 Jalur Penuaan Stem Cell Akibat Gangguan Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Rando (2025), Rettkowski dan Cabezas-Wallscheid (2025), serta Tong *et al*. (2025).

Gambar ini merangkum telomere dysfunction, oxidative stress, DNA damage, checkpoint activation, senescence, perubahan niche, dan penurunan regenerasi sebagai rangkaian penuaan stem cell.

7.11 *Cancer Stem Cell:* Quiescence, Terapi, dan Kekambuhan Tumor

Cancer stem cells adalah subpopulasi sel tumor yang memiliki sifat stem-like, plastis, resisten terapi, dan mampu mendukung inisiasi tumor, progresi, metastasis, serta relapse (Lee *et al*., 2025). Menurut Lee *et al*. (2025), quiescent state atau fase G0 menjadi faktor penting

karena memungkinkan cancer stem cells menghindari kemoterapi dan radioterapi yang terutama menargetkan sel proliferatif. Dormant cancer stem cells dapat bertahan dalam keadaan low-metabolic dan non-dividing di dalam tumor microenvironment (Lee *et al*., 2025). Setelah tekanan terapi berkurang, sel ini dapat reaktivasi dan memulai kembali pertumbuhan tumor (Lee *et al*., 2025; Friess *et al*., 2024). Oleh karena itu, peran fase G0 pada cancer stem cells menjadi salah satu penjelasan penting bagi resistensi terapi dan kekambuhan kanker (Lee *et al*., 2025; Obisi *et al*., 2025).

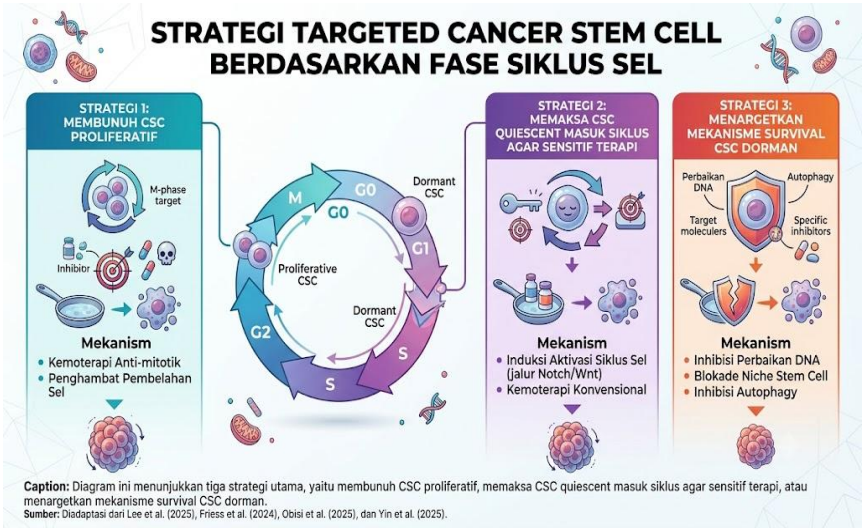


Gambar 7. 20 Cancer Stem Cell Quiescent dan Resistensi Terapi
Sumber: Diadaptasi dari Lee *et al*. (2025), Friess *et al*. (2024), dan Obisi *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan cancer stem cell aktif, cancer stem cell quiescent di G0, kelangsungan hidup setelah terapi, reaktivasi, dan kekambuhan tumor.

Quiescent cancer stem cells menimbulkan tantangan karena terapi antiproliferatif dapat mengecilkan massa tumor utama tetapi tidak menghilangkan sel dorman yang tidak aktif membelah (Lee *et al*., 2025; Friess *et al*., 2024). Pada glioblastoma, quiescent glioma stem cells dapat bertahan dari kemoradiasi dan reaktivasi setelah terapi untuk mendorong kekambuhan tumor (Friess *et al*., 2024). Pendekatan terapi terhadap CSC dapat mencakup kombinasi terapi konvensional dengan imunoterapi, CAR-T, molecular targeting, nanoparticle-based drug delivery, dan strategi gene editing yang

ditujukan untuk populasi stem-like (Obisi *et al*., 2025; Yin *et al*., 2025). Menurut Yin *et al*. (2025), strategi kombinasi yang menargetkan CSC diperlukan untuk mengeradikasi populasi resisten dan mencegah relapse. Dengan demikian, pemahaman siklus sel CSC harus mencakup dua aspek, yaitu proliferasi yang mendukung ekspansi tumor dan quiescence yang mendukung resistensi terapi (Lee *et al*., 2025; Yin *et al*., 2025).



Gambar 7. 21 Strategi Menargetkan Cancer Stem Cell Berdasarkan Fase Siklus Sel

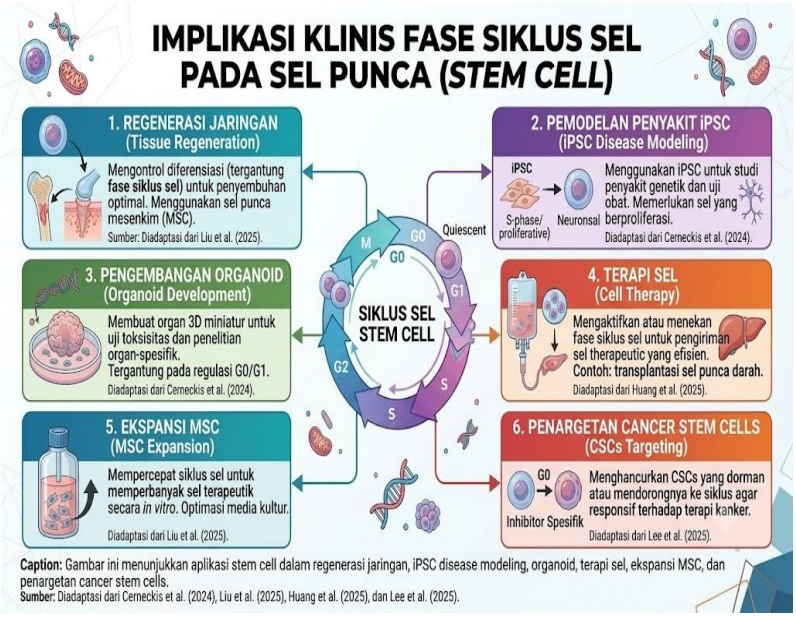
Sumber: Diadaptasi dari Lee *et al*. (2025), Friess *et al*. (2024), Obisi *et al*. (2025), dan Yin *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan tiga strategi utama, yaitu membunuh CSC proliferatif, memaksa CSC quiescent masuk siklus agar sensitif terapi, atau menargetkan mekanisme survival CSC dorman.

7.12 Implikasi Klinis: Regenerasi, Terapi Sel, dan Keamanan Translasi

Peran fase siklus sel pada stem cell memiliki implikasi klinis dalam regenerasi jaringan, terapi sel, pemodelan penyakit, skrining obat, dan onkologi (Cerneckis *et al*., 2024; Huang *et al*., 2025). Dalam terapi regeneratif, stem cell harus cukup proliferatif untuk

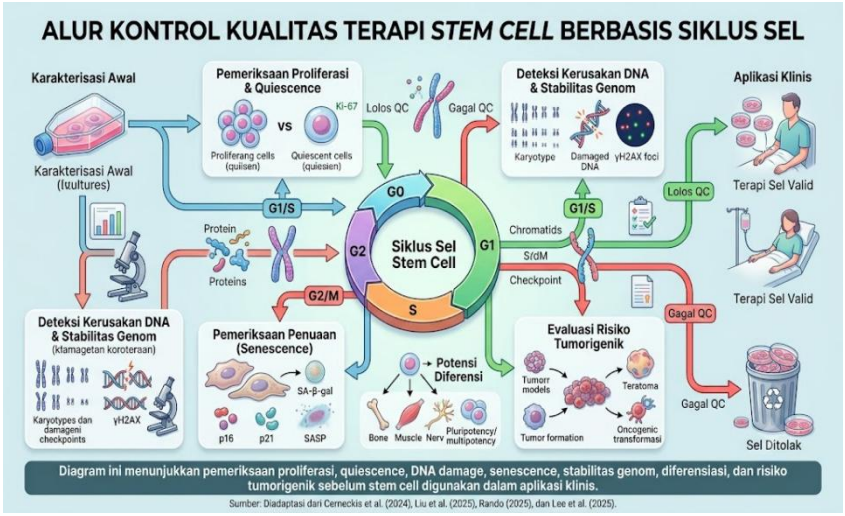
menghasilkan jumlah sel yang memadai, tetapi tidak boleh kehilangan stabilitas genom atau mengalami diferensiasi tidak terkontrol (Cerneckis *et al*., 2024; Liu *et al*., 2025). iPSC-based cellular models dapat digunakan untuk mempelajari mekanisme penyakit manusia, mengevaluasi obat, membangun organoid, dan mengembangkan terapi sel generasi baru (Cerneckis *et al*., 2024). Dalam produksi MSC, ekspansi ex vivo memerlukan pemantauan siklus sel agar stemness, stabilitas genom, dan kualitas terapeutik tetap terjaga (Liu *et al*., 2025). Dengan demikian, translasi klinis stem cell memerlukan pemahaman menyeluruh tentang kapan sel harus proliferasi, kapan harus quiescent, dan kapan harus berdiferensiasi secara terarah (Huang *et al*., 2025; Cerneckis *et al*., 2024).



Gambar 7. 22 Implikasi Klinis Fase Siklus Sel Pada Stem Cell
Sumber: Diadaptasi dari Cerneckis *et al*. (2024), Liu *et al*. (2025), Huang *et al*. (2025), dan Lee *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan aplikasi stem cell dalam regenerasi jaringan, iPSC disease modeling, organoid, terapi sel, ekspansi MSC, dan penargetan cancer stem cells.

Risiko klinis dari terapi stem cell berkaitan dengan instabilitas genom, senescence, diferensiasi tidak diinginkan, proliferasi berlebihan, atau keberadaan sel residual pluripotent yang dapat menimbulkan masalah keamanan (Cerneckis *et al*., 2024; Rando, 2025). Pemantauan fase siklus sel dapat membantu menilai kualitas sel sebelum transplantasi, terutama melalui indikator proliferasi, DNA damage, senescence, dan stabilitas kromosom (Cerneckis *et al*., 2024; Liu *et al*., 2025). Pada kanker, pemahaman siklus sel CSC membantu merancang terapi yang tidak hanya menargetkan sel tumor proliferatif, tetapi juga populasi quiescent dan dorman yang resisten (Lee *et al*., 2025; Yin *et al*., 2025). Integrasi biomarker siklus sel dengan marker stemness, epigenetik, dan metabolisme dapat meningkatkan presisi terapi stem cell serta terapi kanker berbasis CSC (Huang *et al*., 2025; Lee *et al*., 2025). Oleh karena itu, fase siklus sel pada stem cell memiliki nilai praktis dalam pengembangan terapi aman, efektif, dan berbasis mekanisme (Cerneckis *et al*., 2024; Huang *et al*., 2025).

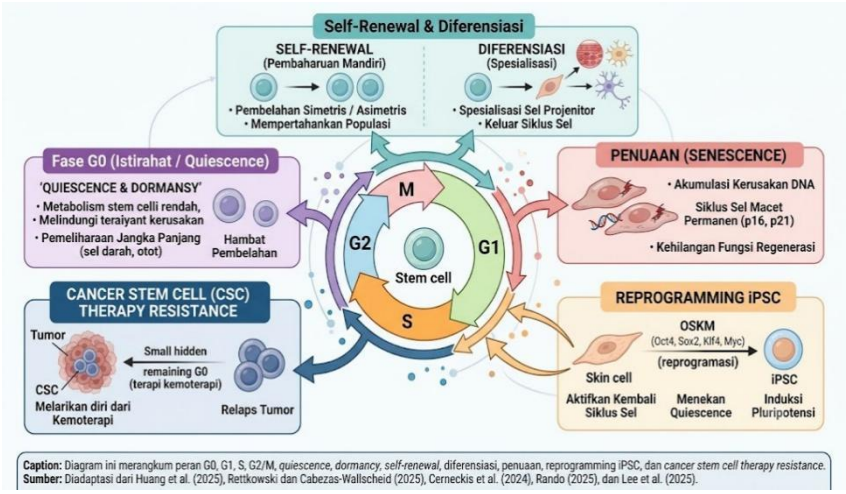


Gambar 7. 23 Alur Kontrol Kualitas Terapi Stem Cell Berbasis Siklus Sel

Sumber: Diadaptasi dari Cerneckis *et al*. (2024), Liu *et al*. (2025), Rando (2025), dan Lee *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan pemeriksaan proliferasi, quiescence, DNA damage, senescence, stabilitas genom, diferensiasi, dan risiko tumorigenik sebelum stem cell digunakan dalam aplikasi klinis.

Fase siklus sel berperan penting dalam menentukan stemness, self-renewal, diferensiasi, regenerasi, penuaan, reprogramming, dan resistensi terapi pada cancer stem cells (Huang *et al*., 2025; Lee *et al*., 2025). Fase G0 dan quiescence menjaga cadangan adult stem cell, terutama pada hematopoietic stem cells dan neural stem cells, tetapi keadaan serupa juga dapat dimanfaatkan cancer stem cells untuk bertahan dari terapi (Rettkowski & Cabezas-Wallscheid, 2025; Friess *et al*., 2024; Lee *et al*., 2025). Fase G1 menjadi jendela keputusan penting yang menghubungkan sinyal niche, aktivitas CDK, faktor pluripotensi, dan keputusan self-renewal atau diferensiasi (Huang *et al*., 2025). Fase S dan G2/M menjaga replikasi DNA serta kualitas pembelahan, sehingga gangguan pada fase ini dapat menyebabkan DNA damage, senescence, atau penurunan potensi regeneratif (Rando, 2025; Tong *et al*., 2025). Dengan demikian, pengaturan fase siklus sel pada stem cell merupakan dasar biologis untuk memahami regenerasi jaringan, penuaan, terapi sel, dan kekambuhan kanker berbasis CSC (Cerneckis *et al*., 2024; Lee *et al*., 2025).



Gambar 7. 24 Ringkasan Peran Fase Siklus Sel Pada Stem Cell
Sumber: Diadaptasi dari Huang *et al*. (2025), Rettkowski dan Cabezas-Wallscheid (2025), Cerneckis *et al*. (2024), Rando (2025), dan Lee *et al*. (2025).

Gambar ini merangkum peran G0, G1, S, G2/M, quiescence, dormancy, self-renewal, diferensiasi, penuaan, reprogramming iPSC, dan cancer stem cell therapy resistance.

DAFTAR PUSTAKA

Cerneckis, J., *et al*. (2024). Induced pluripotent stem cells: Molecular mechanisms of induction and applications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*.

Elkin, A. M., *et al*. (2025). The critical balance between quiescence and reactivation in neural stem cells. *Biomolecules*.

Friess, D., *et al*. (2024). Tools to study neural and glioma stem cell quiescence. *Trends in Neurosciences*.

Huang, X., Wang, Y., & colleagues. (2025). Coupling of stemness maintenance with cell cycle control in stem cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*.

Ibneeva, L., *et al*. (2024). Dissecting dormancy and quiescence in hematopoietic stem cells. *Frontiers in Hematology*.

Jia, Y., *et al*. (2024). Advances in understanding the regulation of pluripotency and embryonic stem cell fate. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*.

Khoa, L. T. P., Yang, W., & Dou, Y. (2024). Quiescence enables unrestricted cell fate in naive embryonic stem cells. *Nature Communications*.

Lee, H., *et al*. (2025). Cancer stem cells: Landscape, challenges and emerging therapeutic innovations. *Signal Transduction and Targeted Therapy*.

Liu, T. M., *et al*. (2025). Understanding the molecular basis of mesenchymal stem cell stemness. *Cell Death & Disease*.

Obisi, J. N., *et al*. (2025). Unveiling the future of cancer stem cell therapy: A narrative review. *Stem Cell Reviews and Reports*.

Rando, T. A. (2025). Hallmarks of stem cell aging. *Cell Stem Cell*.

Rettkowski, J., & Cabezas-Wallscheid, N. (2025). Regulation of hematopoietic stem cell dormancy and quiescence: Insights into regeneration and disease. *Annual Review of Cell and Developmental Biology, 41*, 231–258.

Tong, Y., *et al*. (2025). Mechanisms and therapeutic strategies linking stem cell cycle impairment and osteoporosis. *Frontiers in Endocrinology*.

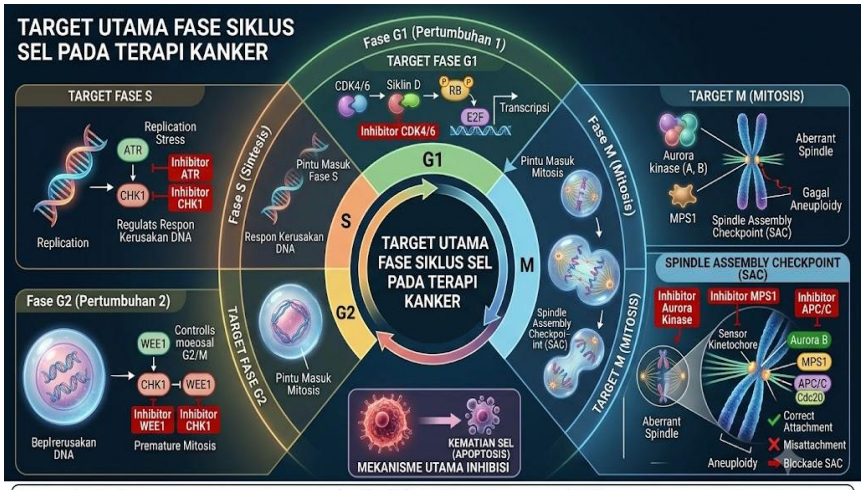
Yin, L., *et al*. (2025). Cancer stem cells in personalized therapy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*.

BAB 8

TARGET FASE SIKLUS SEL PADA TERAPI KANKER

8.1 Pendahuluan: Terapi Kanker Berbasis Siklus Sel

Terapi kanker berbasis siklus sel merupakan pendekatan yang menargetkan kelemahan sel tumor dalam mengatur proliferasi, checkpoint, replikasi DNA, mitosis, dan respons kerusakan DNA (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025). Sel kanker sering mengalami deregulasi jalur cyclin–CDK, kehilangan kontrol tumor suppressor, stres replikasi tinggi, dan ketergantungan pada checkpoint tertentu untuk bertahan hidup di bawah tekanan genomik (Glaviano *et al*., 2025). Menurut Glaviano *et al*. (2025), pemahaman yang semakin baik tentang checkpoint signaling pada sel kanker membuka peluang terapeutik baru karena beberapa jalur checkpoint masih dipertahankan oleh tumor sebagai mekanisme survival. CDK4/6 inhibitor telah menjadi contoh paling nyata terapi berbasis siklus sel, terutama pada kanker payudara HR-positif/HER2-negatif, tetapi resistensi dan kebutuhan kombinasi terapi tetap menjadi tantangan utama (Gao *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). Dengan demikian, target fase siklus sel dalam terapi kanker harus dipahami sebagai strategi yang tidak hanya menghentikan proliferasi, tetapi juga mengeksploitasi ketergantungan tumor terhadap mekanisme checkpoint dan DNA damage response (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025).



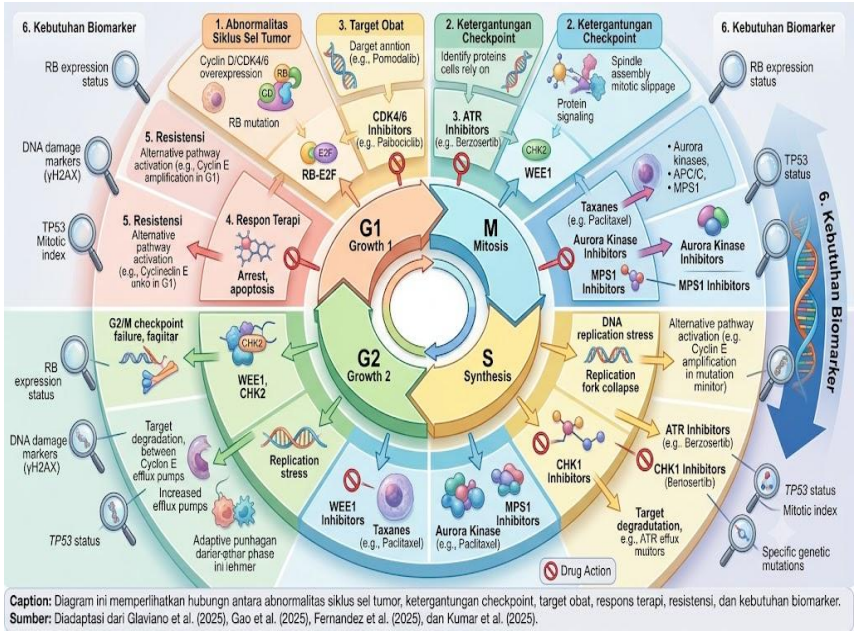
Caption: Gambar ini menunjukkan target terapi psli pada fase G1, S, G2/M, dan mitosis, termasuk CDK4/6, CDK2, ATR, CHK1, WEE1, MPS1, Aurora kinase, APC/C, dan spindle assembly checkpoint.
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al.* (2022), Glaviano *et al.* (2025), Gao *et al.* (2025), dan Shim dan Kim (2025).

Gambar 8. 1 Target Utama Fase Siklus Sel Pada Terapi Kanker
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Glaviano *et al*. (2025), Gao *et al*. (2025), dan Shim dan Kim (2025).

Gambar ini menunjukkan target terapi pada fase G1, S, G2/M, dan mitosis, termasuk CDK4/6, CDK2, ATR, CHK1, WEE1, MPS1, Aurora kinase, APC/C, dan spindle assembly checkpoint.

Target fase siklus sel menjadi penting karena sel tumor tidak selalu kehilangan seluruh sistem checkpoint, melainkan sering kehilangan sebagian checkpoint dan menjadi bergantung pada jalur kompensatorik yang masih aktif (Glaviano *et al*., 2025; Shim & Kim, 2025). Misalnya, tumor dengan defek G1/S akibat mutasi TP53 atau gangguan RB dapat lebih bergantung pada checkpoint fase S dan G2/M untuk mencegah kematian akibat kerusakan DNA (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025). ATR–CHK1 dan WEE1 menjadi contoh jalur penting yang melindungi sel kanker dari stres replikasi, sehingga penghambatan jalur ini dapat memicu replication catastrophe atau mitotic catastrophe pada tumor yang rentan (Fernandez *et al*., 2025; Kumar *et al*., 2025). Terapi berbasis checkpoint mitotik juga berkembang karena sel tumor dengan chromosomal instability memiliki ambang toleransi terbatas terhadap kesalahan segregasi kromosom tambahan (Lima *et al*., 2025). Oleh sebab itu, terapi siklus sel modern harus mempertimbangkan status molekuler tumor, biomarker prediktif, kombinasi terapi, dan potensi toksisitas pada

jaringan normal yang aktif membelah (Gao *et al*., 2025; Kumar *et al*., 2025).



Caption: Diagram ini memperlihatkan hubungn antara abnormalitas siklus sel tumor, ketergantungan checkpoint, target obat, respons terapi, resistensi, dan kebutuhan biomarker.
Sumber: Diadaptasi dari Glaviano et al. (2025), Gao et al. (2025), Fernandez et al. (2025), dan Kumar et al. (2025).

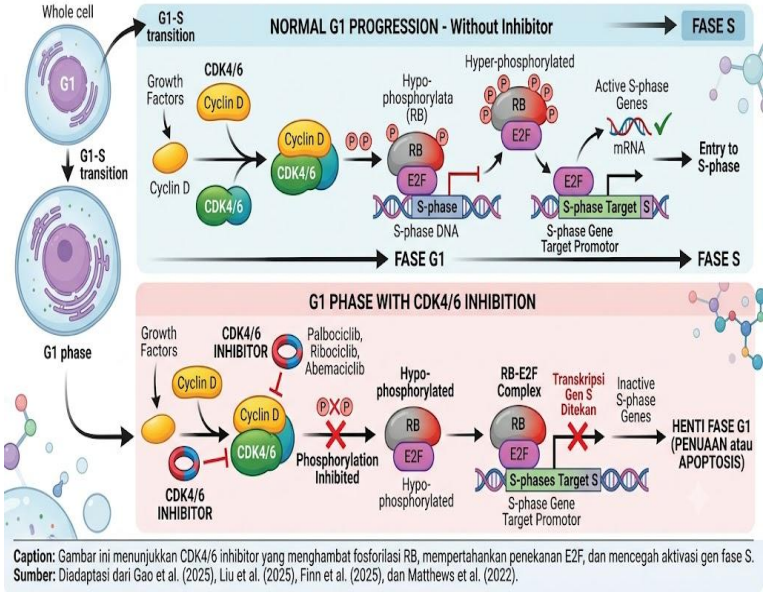
Gambar 8. 2 Kerangka Terapi Berbasis Fase Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Glaviano *et al*. (2025), Gao *et al*. (2025), Fernandez *et al*. (2025), dan Kumar *et al*. (2025

Gambar ini memperlihatkan hubungan antara abnormalitas siklus sel tumor, ketergantungan checkpoint, target obat, respons terapi, resistensi, dan kebutuhan biomarker.

8.2 Target Fase G1: Inhibitor CDK4/6 dan Kontrol Jalur RB–E2F

Fase G1 merupakan target terapi penting karena transisi G1/S menentukan apakah sel akan masuk fase replikasi DNA (Matthews *et al*., 2022). Jalur cyclin D–CDK4/6–RB–E2F mengontrol transisi ini dengan mengatur fosforilasi RB dan pelepasan E2F untuk mengaktifkan gen fase S (Liu *et al*., 2025). CDK4/6 inhibitor bekerja dengan menghambat aktivitas CDK4 dan CDK6, mempertahankan RB dalam keadaan aktif, dan menahan sel tumor pada fase G1 (Gao *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). Menurut Gao *et al*. (2025), CDK4/6 inhibitor

telah menjadi terapi penting dalam kanker payudara, tetapi penggunaan klinisnya menghadapi tantangan resistensi yang muncul selama terapi jangka panjang. Finn *et al*. (2025) juga menekankan bahwa penemuan CDK sebagai regulator utama pertumbuhan dan replikasi membuka jalan bagi penghambatan CDK sebagai strategi terapi kanker modern.

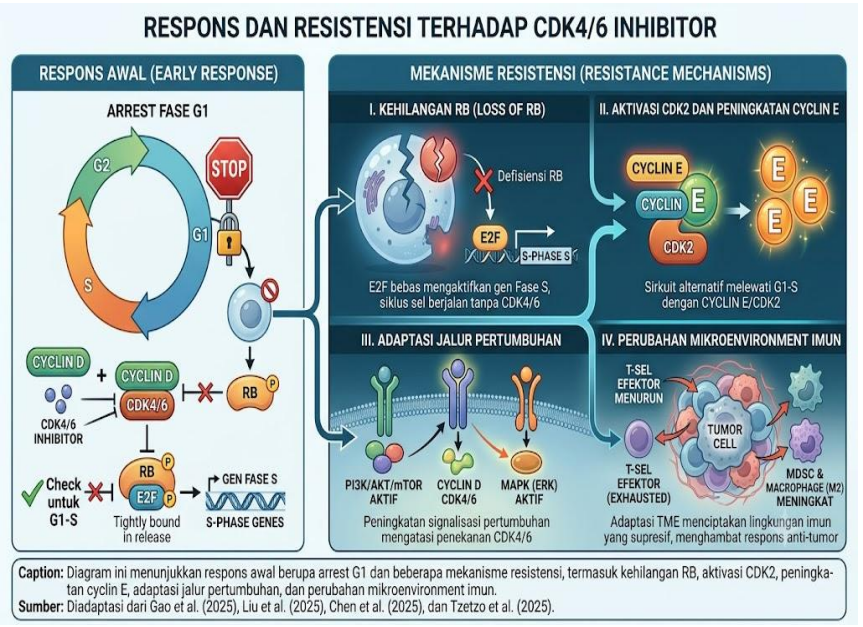


Gambar 8. 3 Mekanisme CDK4/6 Inhibitor Pada Fase G1
Sumber: Diadaptasi dari Gao *et al*. (2025), Liu *et al*. (2025), Finn *et al*. (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menunjukkan CDK4/6 inhibitor yang menghambat fosforilasi RB, mempertahankan penekanan E2F, dan mencegah aktivasi gen fase S.

Terapi CDK4/6 inhibitor sangat bergantung pada fungsi RB karena efek utama obat memerlukan kemampuan RB untuk menahan E2F dan program fase S (Matthews *et al*., 2022; Liu *et al*., 2025). Resistensi dapat muncul melalui hilangnya RB, aktivasi cyclin E–CDK2, perubahan jalur PI3K/AKT/mTOR, adaptasi sinyal estrogen receptor, atau perubahan lingkungan imun tumor (Gao *et al*., 2025; Chen *et al*., 2025). Tzetzo *et al*. (2025) menunjukkan bahwa profil baseline siklus sel dan imun dapat berhubungan dengan durasi

manfaat CDK4/6 inhibitor pada pasien kanker payudara HR-positif/HER2-negatif. Selain menahan siklus sel, CDK4/6 inhibitor juga dapat memengaruhi tumor immune microenvironment, termasuk respons sel T dan regulasi sel imun supresif (He *et al*., 2025). Dengan demikian, target fase G1 tidak hanya relevan sebagai antiproliferatif langsung, tetapi juga sebagai bagian dari strategi kombinasi dengan terapi endokrin, imunoterapi, dan terapi bertarget lain (Gao *et al*., 2025; He *et al*., 2025).

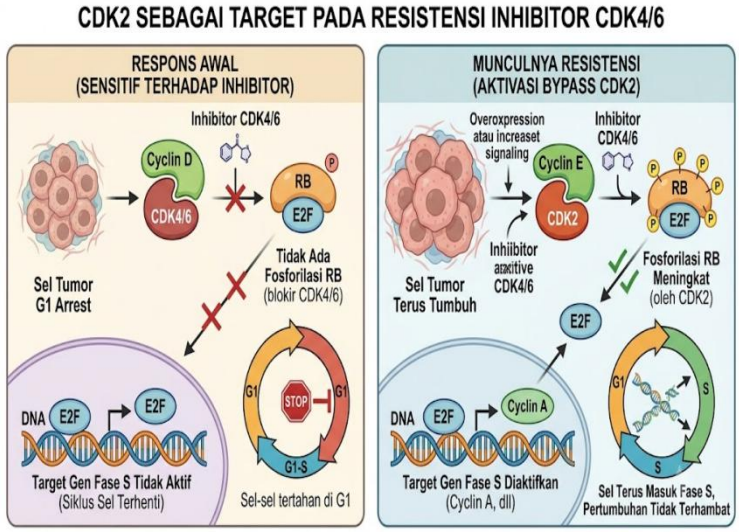


Gambar 8. 4 Respons dan Resistensi Terhadap CDK4/6 Inhibitor
Sumber: Diadaptasi dari Gao *et al*. (2025), Liu *et al*. (2025),

Gambar ini menunjukkan respons awal berupa arrest G1 dan beberapa mekanisme resistensi, termasuk kehilangan RB, aktivasi CDK2, peningkatan cyclin E, adaptasi jalur pertumbuhan, dan perubahan mikroenvironment imun. Chen *et al*. (2025), dan Tzetzo *et al*. (2025).

8.3 Target CDK2 dan Strategi Mengatasi Resistensi CDK4/6

CDK2 menjadi target penting karena jalur cyclin E–CDK2 dapat mempertahankan proliferasi sel tumor ketika jalur CDK4/6 dihambat (Chen *et al*., 2025). Pada kanker payudara yang resisten terhadap CDK4/6 inhibitor, CDK2 sering menjadi hiperaktif akibat overekspresi cyclin E1 atau hilangnya RB, sehingga sel tetap dapat melanjutkan program fase S (Chen *et al*., 2025). Menurut Chen *et al*. (2025), penargetan CDK2 menjadi pendekatan menjanjikan untuk mengatasi resistensi CDK4/6 inhibitor, terutama pada tumor dengan aktivasi cyclin E1–CDK2. CDK2 juga berperan dalam fase S dan replikasi DNA, sehingga penghambatannya dapat memengaruhi transisi G1/S serta progresi replikasi (Pluta *et al*., 2024; Chen *et al*., 2025). Dengan demikian, CDK2 dapat dipahami sebagai target lintas fase yang menghubungkan kontrol G1/S, fase S, dan resistensi terapi berbasis CDK4/6 (Chen *et al*., 2025).

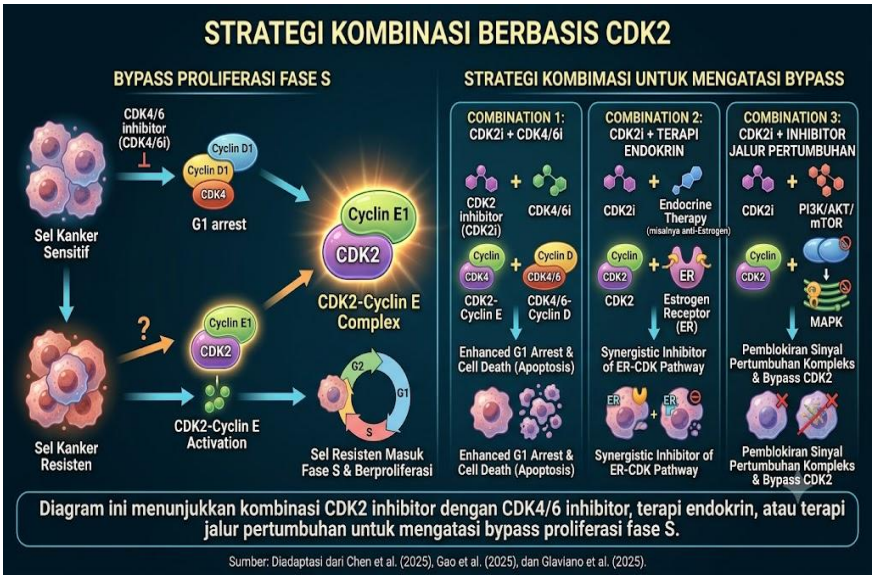


Caption: Gambar ini menunjukkan tumor yang awalnya tertahan oleh CDK4/6 inhibitor, kemudian memperoleh resistensi melalui aktivasi cyclin E–CDK2 sehingga tetap masuk fase S.
Sumber: Diadaptasi dari Chen et al. (2025), Gao et al. (2025), dan Liu et al. (2025).

Gambar 8. 5 CDK2 Sebagai Target Pada Resistensi CDK4/6 Inhibitor
Sumber: Diadaptasi dari Chen *et al*. (2025), Gao *et al*. (2025), dan Liu *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan tumor yang awalnya tertahan oleh CDK4/6 inhibitor, kemudian memperoleh resistensi melalui aktivasi cyclin E–CDK2 sehingga tetap masuk fase S.

Pengembangan inhibitor CDK2 memerlukan selektivitas tinggi karena CDK2 memiliki fungsi luas pada replikasi DNA, checkpoint, dan proliferasi sel normal (Chen *et al*., 2025). Kombinasi CDK2 inhibitor dengan CDK4/6 inhibitor, endocrine therapy, atau PI3K pathway inhibitor dapat menjadi strategi untuk menutup jalur escape proliferatif (Chen *et al*., 2025; Gao *et al*., 2025). Namun, keberhasilan strategi ini membutuhkan biomarker yang dapat mengidentifikasi tumor dengan ketergantungan CDK2, seperti amplifikasi CCNE1, overekspresi cyclin E, atau perubahan status RB (Chen *et al*., 2025). Selain itu, toksisitas hematologis dan efek pada jaringan proliferatif normal perlu dipantau karena CDK2 berperan dalam pembelahan sel normal (Finn *et al*., 2025). Oleh karena itu, target CDK2 perlu ditempatkan dalam strategi terapi presisi berbasis profil molekuler tumor dan riwayat resistensi terapi (Chen *et al*., 2025; Glaviano *et al*., 2025).

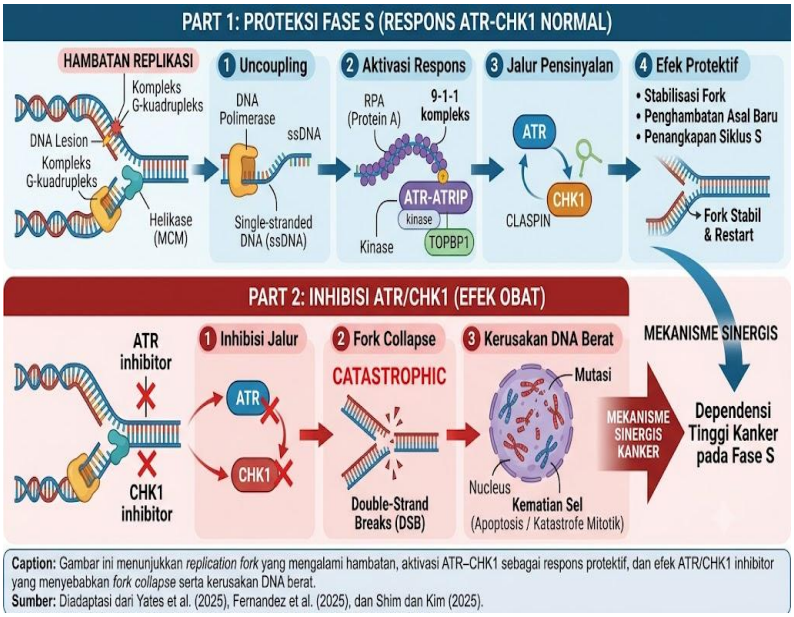


Gambar 8. 6 Strategi Kombinasi Berbasis CDK2
Sumber: Diadaptasi dari Chen *et al*. (2025), Gao *et al*. (2025), dan Glaviano *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan kombinasi CDK2 inhibitor dengan CDK4/6 inhibitor, terapi endokrin, atau terapi jalur pertumbuhan untuk mengatasi bypass proliferasi fase S.

8.4 Target Fase S: ATR, CHK1, dan Stres Replikasi

Fase S menjadi target terapi karena banyak tumor mengalami stres replikasi tinggi akibat aktivasi onkogen, deregulasi CDK, defisiensi DNA repair, atau tekanan proliferasi berlebihan (Yates *et al*., 2025; Fernandez *et al*., 2025). ATR merupakan kinase utama yang mendeteksi single-stranded DNA dan struktur replication fork yang terganggu, lalu mengaktifkan CHK1 untuk menstabilkan fork dan memperlambat progresi siklus sel (Yates *et al*., 2025). Menurut Fernandez *et al*. (2025), penghambatan ATR/CHK1 dapat sangat efektif pada tumor dengan replication stress karena jalur ini menjadi mekanisme survival utama ketika replikasi DNA terganggu. ATR inhibitor juga dikembangkan untuk mengeksploitasi synthetic lethality pada tumor dengan defisiensi DDR tertentu, terutama ketika jalur checkpoint lain telah rusak (Shim & Kim, 2025). Dengan demikian, target fase S berfokus pada mendorong sel tumor dari keadaan stres replikasi terkendali menuju replication catastrophe yang tidak dapat dipulihkan (Fernandez *et al*., 2025; Yates *et al*., 2025).



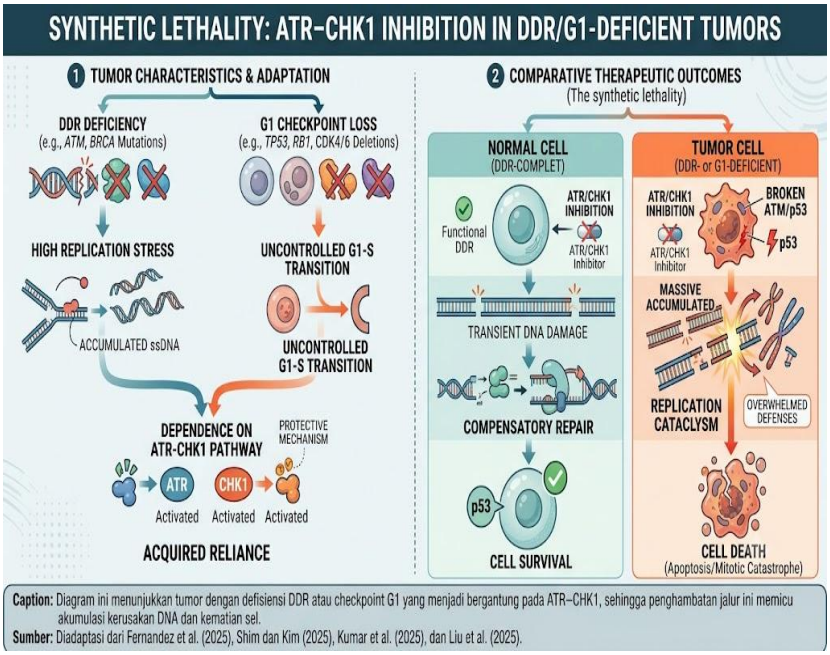
Caption: Gambar ini menunjukkan *replication fork* yang mengalami hambatan, aktivasi ATR–CHK1 sebagai respons protektif, dan efek ATR/CHK1 inhibitor yang menyebabkan *fork collapse* serta kerusakan DNA berat.
Sumber: Diadaptasi dari Yates et al. (2025), Fernandez et al. (2025), dan Shim dan Kim (2025).

Gambar 8. 7 Target Fase S Melalui Jalur ATR–CHK1
Sumber: Diadaptasi dari Yates *et al*. (2025), Fernandez *et al*. (2025), dan Shim dan Kim (2025).

Gambar ini menunjukkan replication fork yang mengalami hambatan, aktivasi ATR–CHK1 sebagai respons protektif, dan efek ATR/CHK1 inhibitor yang menyebabkan fork collapse serta kerusakan DNA berat.

Penghambatan ATR–CHK1 sering dikombinasikan dengan kemoterapi, radioterapi, PARP inhibitor, atau agen yang meningkatkan kerusakan DNA untuk memperkuat beban stres replikasi pada sel tumor (Shim & Kim, 2025; Liu *et al*., 2025). DDR inhibitor secara umum dikembangkan untuk memperlemah kemampuan sel kanker memperbaiki kerusakan DNA dan mempertahankan progresi siklus sel di bawah tekanan genotoksik (Lee *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). Tumor dengan defisiensi ATM, TP53, BRCA, atau jalur homologous recombination dapat memiliki kerentanan lebih besar terhadap inhibitor ATR atau kombinasi DDR inhibitor tertentu (Shim & Kim, 2025). Namun, pemilihan pasien tetap menjadi tantangan karena respons terhadap ATR/CHK1 inhibitor sangat dipengaruhi oleh biomarker DDR, tingkat replication stress, dan kombinasi terapi yang digunakan (Kumar *et al*., 2025). Dengan

demikian, target fase S memerlukan pendekatan berbasis biomarker agar terapi lebih selektif terhadap sel tumor dibandingkan jaringan normal yang juga mengalami replikasi DNA (Kumar *et al*., 2025; Shim & Kim, 2025).



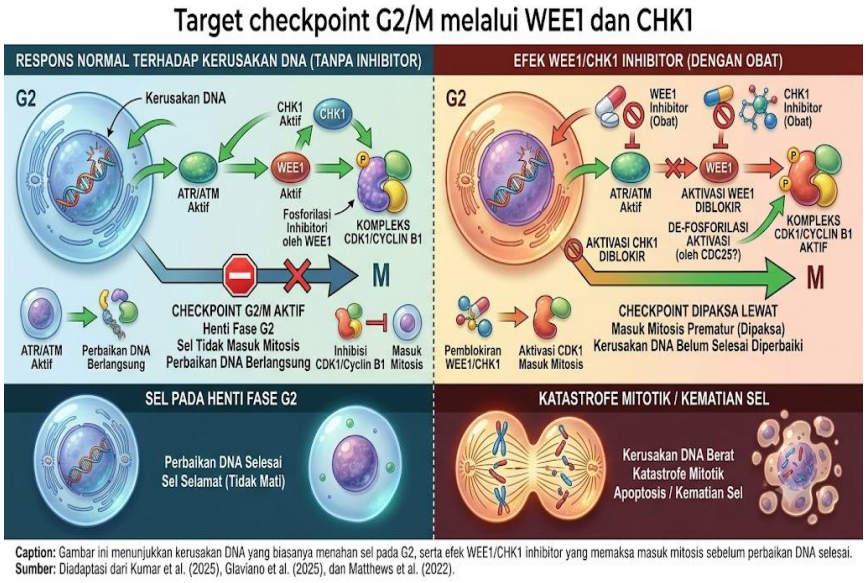
Gambar 8. 8 Synthetic lethality pada Target ATR–CHK1
Sumber: Diadaptasi dari Fernandez *et al.* (2025), Shim dan Kim (2025), Kumar *et al.* (2025), dan Liu *et al.* (2025).

Gambar ini menunjukkan tumor dengan defisiensi DDR atau checkpoint G1 yang menjadi bergantung pada ATR–CHK1, sehingga penghambatan jalur ini memicu akumulasi kerusakan DNA dan kematian sel.

8.5 Target G2/M: WEE1, CHK1, dan Abrogasi *Checkpoint*

Checkpoint G2/M mencegah sel masuk mitosis ketika DNA belum selesai direplikasi atau masih mengalami kerusakan (Matthews *et al*., 2022). WEE1 dan CHK1 merupakan regulator penting yang menahan aktivasi CDK1 sehingga sel tidak memasuki mitosis secara prematur (Kumar *et al*., 2025). Menurut Kumar *et al*. (2025), pengembangan

klinis inhibitor CHK1 dan WEE1 menunjukkan potensi terutama dalam kombinasi dengan terapi standar karena dapat memanfaatkan replication stress yang tinggi untuk memicu kematian sel tumor selektif. Inhibisi WEE1 dapat memaksa sel tumor masuk mitosis meskipun DNA masih rusak, sehingga menghasilkan mitotic catastrophe (Kumar *et al*., 2025; Glaviano *et al*., 2025). Dengan demikian, target G2/M bertujuan menghilangkan "rem terakhir" sebelum mitosis pada sel kanker yang sudah mengalami tekanan genomik tinggi (Matthews *et al*., 2022; Kumar *et al*., 2025).

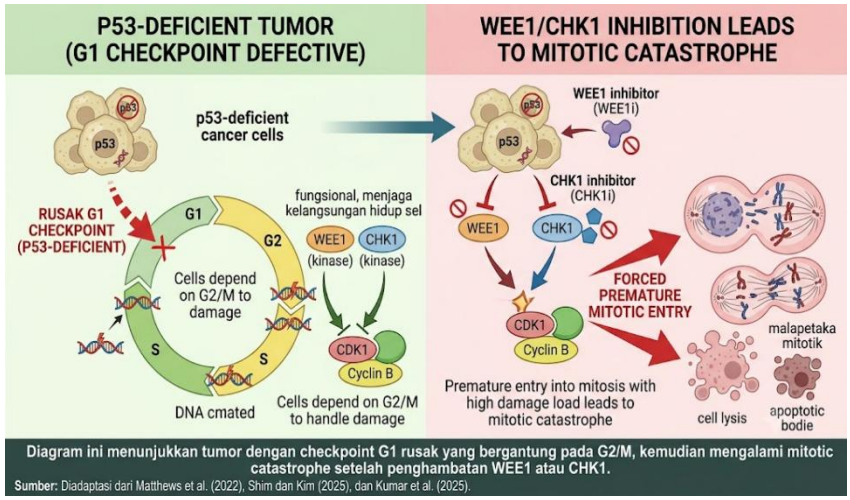


Gambar 8. 9 Target Checkpoint G2/M melalui WEE1 dan CHK1
Sumber: Diadaptasi dari Kumar *et al*. (2025), Glaviano *et al*. (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menunjukkan kerusakan DNA yang biasanya menahan sel pada G2, serta efek WEE1/CHK1 inhibitor yang memaksa masuk mitosis sebelum perbaikan DNA selesai.

Strategi abrogasi checkpoint G2/M sangat relevan pada tumor dengan mutasi TP53 karena sel tersebut sering kehilangan checkpoint G1/S dan menjadi lebih bergantung pada G2/M untuk menghindari pembelahan dengan DNA rusak (Matthews *et al*., 2022; Shim & Kim, 2025). Ketika WEE1 atau CHK1 dihambat, sel kanker p53-deficient dapat kehilangan kesempatan terakhir untuk memperbaiki DNA

sebelum mitosis (Kumar *et al*., 2025). Kombinasi WEE1 inhibitor dengan kemoterapi atau radioterapi dapat meningkatkan efek sitotoksik melalui peningkatan DNA damage dan mitotic catastrophe (Kumar *et al*., 2025). Namun, Kumar *et al*. (2025) menekankan bahwa pengembangan terapi ini membutuhkan pemahaman lebih baik tentang defek DDR tumor, biomarker yang kuat, dan stratifikasi pasien. Oleh karena itu, target G2/M menjanjikan tetapi harus dikembangkan dengan pendekatan presisi untuk mengurangi toksisitas dan meningkatkan selektivitas tumor (Kumar *et al*., 2025; Shim & Kim, 2025).



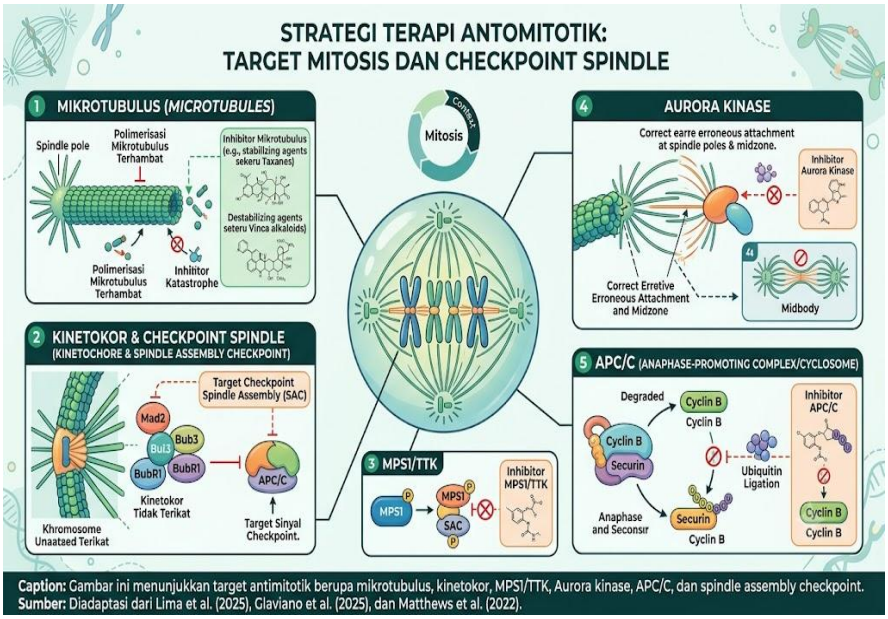
Gambar 8. 10 Abrogasi Checkpoint G2/M pada Tumor p53-Deficient
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Shim dan Kim (2025), dan Kumar *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan tumor dengan checkpoint G1 rusak yang bergantung pada G2/M, kemudian mengalami mitotic catastrophe setelah penghambatan WEE1 atau CHK1.

8.6 Target Mitosis: Spindle Assembly Checkpoint, MPS1/TTK, Aurora Kinase, dan Mikrotubulus

Fase mitosis menjadi target terapi karena sel tumor yang aktif membelah sangat bergantung pada pembentukan spindle, perlekatan kinetokor, dan checkpoint metafase–anafase untuk membagi kromosom (Lima *et al*., 2025). Spindle assembly checkpoint menjaga agar anafase tidak dimulai sebelum semua kromosom melekat benar

pada mikrotubulus spindle (Lima *et al*., 2025). MPS1/TTK dan Aurora kinase merupakan regulator penting yang mendukung sinyal checkpoint dan koreksi perlekatan kinetokor–mikrotubulus (Lima *et al*., 2025). Menurut Lima *et al*. (2025), kinase pada spindle assembly checkpoint menjadi target drug discovery karena gangguan checkpoint dapat mendorong kesalahan segregasi kromosom yang fatal pada sel tumor. Dengan demikian, terapi antimitotik modern tidak hanya menargetkan mikrotubulus secara langsung, tetapi juga menargetkan regulator checkpoint mitosis yang menentukan akurasi segregasi kromosom (Lima *et al*., 2025; Glaviano *et al*., 2025).



Gambar 8. 11 Target Terapi Pada Mitosis dan *Spindle Assembly Checkpoint*

Sumber: Diadaptasi dari Lima *et al*. (2025), Glaviano *et al*. (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menunjukkan target antimitotik berupa mikrotubulus, kinetokor, MPS1/TTK, Aurora kinase, APC/C, dan spindle assembly checkpoint.

Terapi yang melemahkan checkpoint mitosis dapat meningkatkan kesalahan segregasi kromosom hingga melewati batas toleransi sel tumor (Lima *et al*., 2025). Tumor dengan chromosomal

instability berada dalam keadaan rapuh karena tambahan kesalahan mitosis dapat mendorong sel menuju kematian akibat ketidakseimbangan genom ekstrem (Glaviano *et al*., 2025). Namun, terapi mitotik juga berisiko terhadap jaringan normal yang aktif membelah, sehingga perlu biomarker untuk mengidentifikasi tumor yang paling bergantung pada jalur mitotik tertentu (Glaviano *et al*., 2025; Lima *et al*., 2025). Target seperti MPS1/TTK, Aurora A/B, dan motor protein tertentu dapat dipilih berdasarkan profil mitotik tumor dan tingkat chromosomal instability (Lima *et al*., 2025). Dengan demikian, target mitosis memerlukan keseimbangan antara meningkatkan kesalahan fatal pada tumor dan membatasi efek samping pada jaringan normal (Lima *et al*., 2025; Glaviano *et al*., 2025).

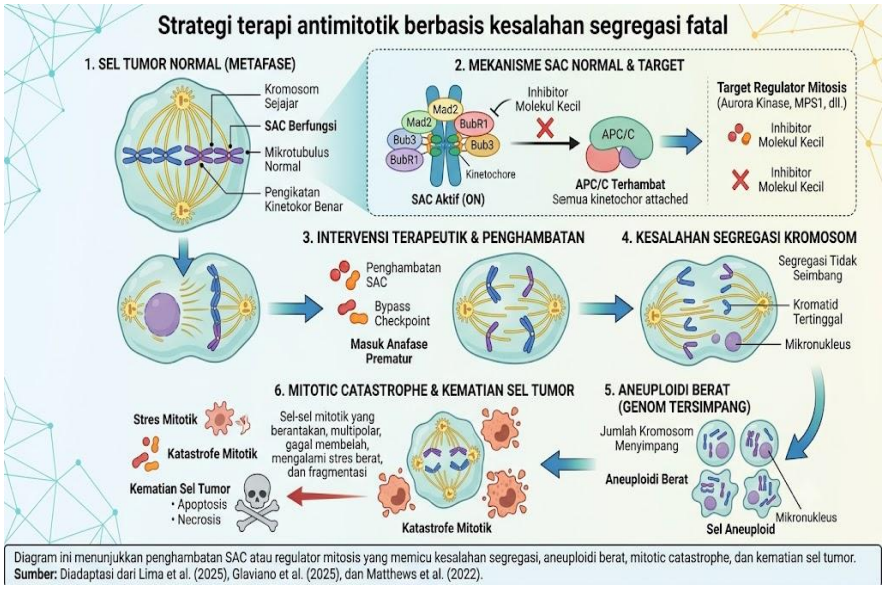


Diagram ini menunjukkan penghambatan SAC atau regulator mitosis yang memicu kesalahan segregasi, aneuploidi berat, mitotic catastrophe, dan kematian sel tumor.
Sumber: Diadaptasi dari Lima et al. (2025), Glaviano et al. (2025), dan Matthews et al. (2022).

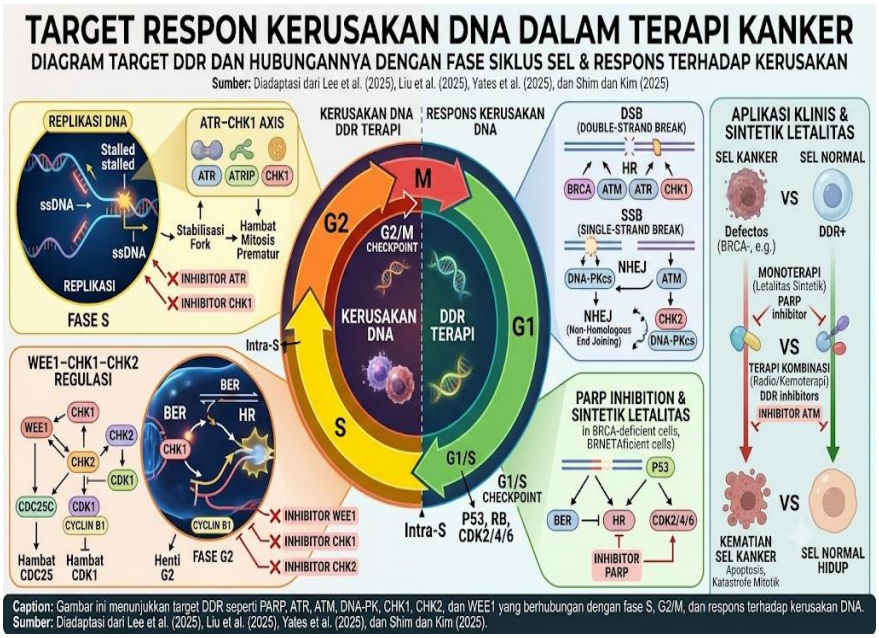
Gambar 8. 12 Strategi Terapi Antimitotik Berbasis Kesalahan Segregasi Fatal

Sumber: Diadaptasi dari Lima *et al*. (2025), Glaviano *et al*. (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menunjukkan penghambatan SAC atau regulator mitosis yang memicu kesalahan segregasi, aneuploidi berat, mitotic catastrophe, dan kematian sel tumor.

8.7 Target DNA Damage Response dan Kombinasi dengan Siklus Sel

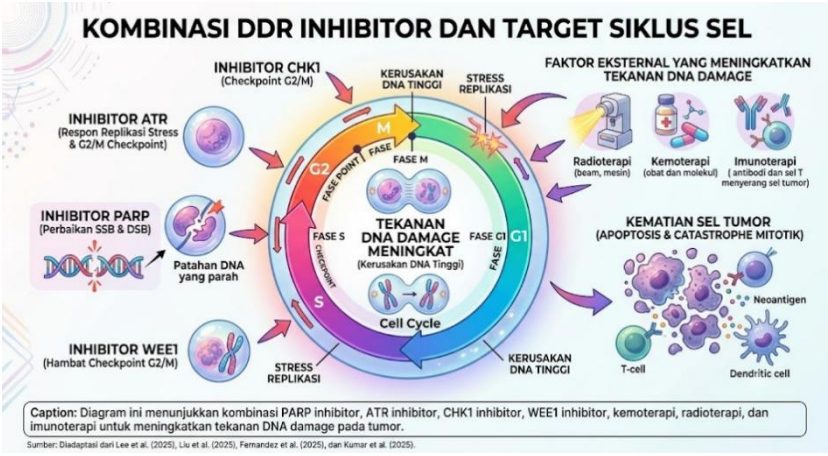
DNA damage response atau DDR menjadi target penting karena sel kanker sering bergantung pada jalur perbaikan DNA untuk bertahan dari stres replikasi, kerusakan akibat terapi, dan ketidakstabilan genom (Lee *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). DDR inhibitor mencakup beberapa kelompok target, seperti PARP, ATR, ATM, DNA-PK, CHK1, CHK2, dan WEE1 (Lee *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). Menurut Liu *et al*. (2025), DDR inhibitor yang sedang dikembangkan atau digunakan secara klinis bertujuan meningkatkan efektivitas terapi antitumor dan kombinasi dengan imunoterapi. PARP inhibitor menjadi contoh DDR inhibitor yang memanfaatkan synthetic lethality pada tumor dengan defisiensi homologous recombination, terutama BRCA-deficient tumors (Lee *et al*., 2025). Dengan demikian, DDR inhibitor berhubungan erat dengan fase siklus sel karena perbaikan DNA, checkpoint, dan progresi fase S/G2/M saling bergantung (Yates *et al*., 2025; Lee *et al*., 2025).



Gambar 8. 13 Target DNA Damage Response dalam Terapi Kanker
Sumber: Diadaptasi dari Lee *et al*. (2025), Liu *et al*. (2025), Yates *et al*. (2025), dan Shim dan Kim (2025).

Gambar ini menunjukkan target DDR seperti PARP, ATR, ATM, DNA-PK, CHK1, CHK2, dan WEE1 yang berhubungan dengan fase S, G2/M, dan respons terhadap kerusakan DNA.

Kombinasi DDR inhibitor dengan terapi siklus sel bertujuan meningkatkan tekanan genomik pada sel tumor sampai melampaui kapasitas perbaikan dan checkpoint (Shim & Kim, 2025; Kumar *et al*., 2025). Misalnya, PARP inhibitor dapat dikombinasikan dengan ATR inhibitor untuk memperbesar defek replikasi dan memperlemah respons perbaikan pada tumor tertentu (Lee *et al*., 2025; Fernandez *et al*., 2025). Kombinasi WEE1 atau CHK1 inhibitor dengan kemoterapi dapat menghilangkan checkpoint G2/M sehingga sel masuk mitosis dengan DNA rusak (Kumar *et al*., 2025). DDR inhibitor juga dapat memodulasi respons imun tumor karena akumulasi DNA damage dapat meningkatkan sinyal inflamasi dan imunogenisitas tumor dalam konteks tertentu (Liu *et al*., 2025). Oleh karena itu, kombinasi terapi berbasis DDR dan siklus sel menjadi salah satu arah penting dalam terapi kanker presisi (Liu *et al*., 2025; Shim & Kim, 2025).

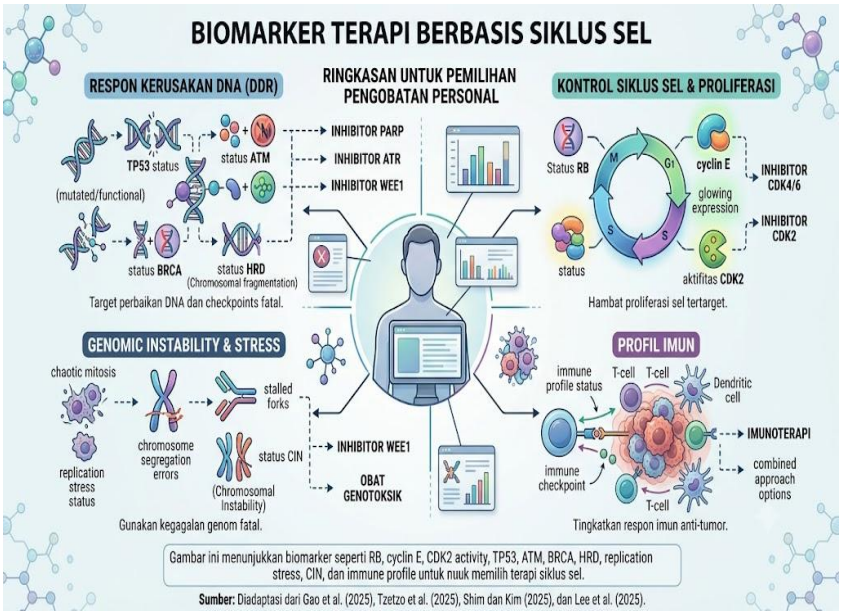


Gambar 8. 14 Kombinasi DDR Inhibitor dan Target Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Lee *et al*. (2025), Liu *et al*. (2025), Fernandez *et al*. (2025), dan Kumar *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan kombinasi PARP inhibitor, ATR inhibitor, CHK1 inhibitor, WEE1 inhibitor, kemoterapi, radioterapi, dan imunoterapi untuk meningkatkan tekanan DNA damage pada tumor.

8.8 Biomarker untuk Pemilihan Terapi Berbasis Siklus Sel

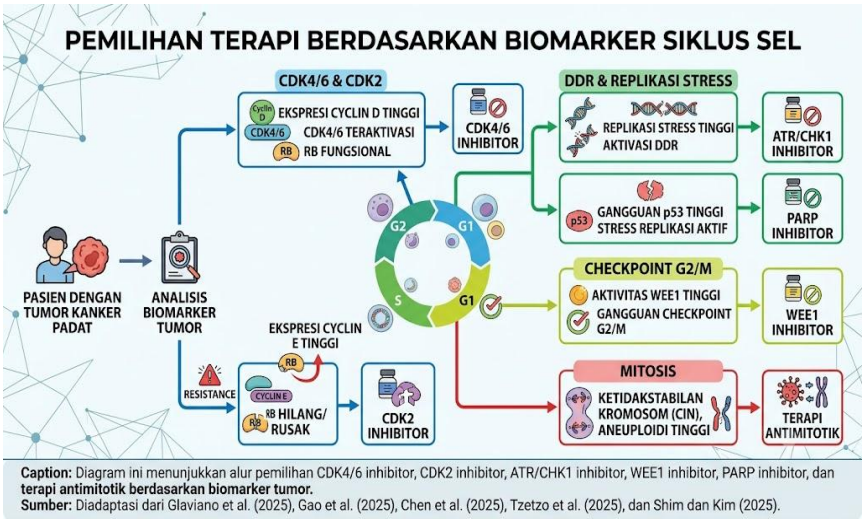
Biomarker diperlukan karena terapi berbasis siklus sel tidak bekerja sama pada semua tumor (Glaviano *et al*., 2025). Status RB menjadi biomarker penting untuk CDK4/6 inhibitor karena efek terapeutik utama obat tersebut membutuhkan jalur RB yang masih fungsional (Gao *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). Status TP53, ATM, BRCA, homologous recombination deficiency, dan replication stress dapat membantu memprediksi kerentanan terhadap ATR, CHK1, WEE1, atau PARP inhibitor (Shim & Kim, 2025; Lee *et al*., 2025). Tzetzo *et al*. (2025) menunjukkan bahwa profil baseline siklus sel dan imun dapat memberi informasi tentang hasil terapi CDK4/6 inhibitor pada kanker payudara HR-positif/HER2-negatif. Dengan demikian, biomarker siklus sel harus mencakup regulator proliferasi, checkpoint, DDR, status imun, dan karakteristik lingkungan mikro tumor (Tzetzo *et al*., 2025; Glaviano *et al*., 2025).



Gambar 8. 15 Biomarker Terapi Berbasis Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Gao *et al*. (2025), Tzetzo *et al*. (2025), Shim dan Kim (2025), dan Lee *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan biomarker seperti RB, cyclin E, CDK2 activity, TP53, ATM, BRCA, HRD, replication stress, CIN, dan immune profile untuk memilih terapi siklus sel.

Pendekatan biomarker juga penting untuk menghindari toksisitas yang tidak perlu pada pasien yang tumornya tidak memiliki ketergantungan pada target tertentu (Kumar *et al*., 2025). Tumor dengan kehilangan RB mungkin kurang responsif terhadap CDK4/6 inhibitor, tetapi dapat menunjukkan ketergantungan pada CDK2 atau jalur lain yang mendukung fase S (Chen *et al*., 2025). Tumor dengan defisiensi ATM atau kerusakan jalur G1 dapat lebih rentan terhadap penghambatan ATR–CHK1 atau WEE1 (Shim & Kim, 2025; Fernandez *et al*., 2025). Tumor dengan chromosomal instability tinggi dapat menjadi kandidat untuk pendekatan yang menargetkan checkpoint mitosis, tetapi perlu kehati-hatian karena terlalu banyak kesalahan mitosis juga dapat berdampak pada jaringan normal (Lima *et al*., 2025; Glaviano *et al*., 2025). Oleh karena itu, terapi berbasis siklus sel harus diarahkan oleh peta molekuler tumor, bukan hanya diagnosis histologis (Glaviano *et al*., 2025; Tzetzo *et al*., 2025).



Caption: Diagram ini menunjukkan alur pemilihan CDK4/6 inhibitor, CDK2 inhibitor, ATR/CHK1 inhibitor, WEE1 inhibitor, PARP inhibitor, dan **terapi antimitotik berdasarkan biomarker tumor.**
Sumber: Diadaptasi dari Glaviano et al. (2025), Gao et al. (2025), Chen et al. (2025), Tzetzo et al. (2025), dan Shim dan Kim (2025).

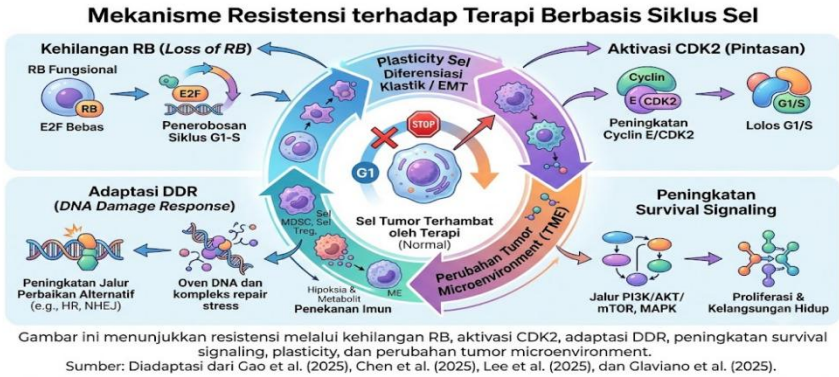
Gambar 8. 16 Pemilihan Terapi Berdasarkan Biomarker Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Glaviano *et al*. (2025), Gao *et al*. (2025), Chen *et al*. (2025), Tzetzo *et al*. (2025), dan Shim dan Kim (2025).

Gambar ini menunjukkan alur pemilihan CDK4/6 inhibitor, CDK2 inhibitor, ATR/CHK1 inhibitor, WEE1 inhibitor, PARP inhibitor, dan terapi antimitotik berdasarkan biomarker tumor.

8.9 Resistensi Terapi dan Strategi Kombinasi

Resistensi terapi merupakan tantangan utama dalam terapi berbasis siklus sel karena sel tumor dapat mengaktifkan jalur bypass proliferatif, mengubah checkpoint dependency, memperbaiki DDR, atau beradaptasi melalui plastisitas tumor (Gao *et al*., 2025; Glaviano *et al*., 2025). Resistensi terhadap CDK4/6 inhibitor dapat muncul melalui kehilangan RB, peningkatan cyclin E–CDK2, aktivasi jalur pertumbuhan alternatif, dan perubahan lingkungan mikro imun (Gao *et al*., 2025; Chen *et al*., 2025). Resistensi terhadap DDR inhibitor dapat terjadi melalui pemulihan homologous recombination, perubahan replication fork protection, atau adaptasi checkpoint (Lee *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). Menurut Gao *et al*. (2025), optimalisasi kombinasi terapi diperlukan untuk mencapai sinergi dan mengatasi resistensi yang muncul selama penggunaan CDK4/6 inhibitor. Dengan demikian, resistensi harus dipahami sebagai proses evolusi tumor

yang dipengaruhi oleh tekanan terapi dan heterogenitas molekuler (Glaviano *et al*., 2025; Wei *et al*., 2025).

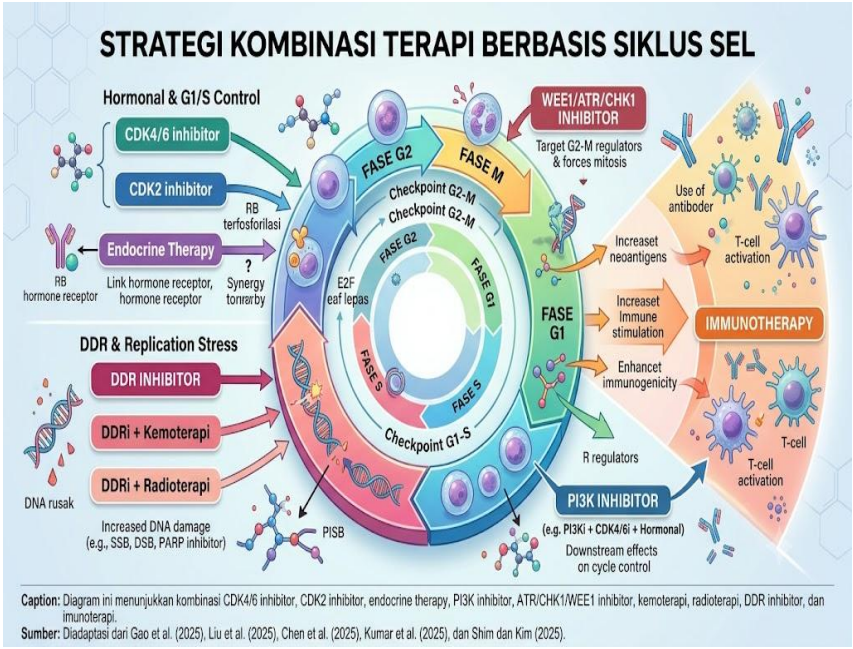


Gambar 8. 17 Mekanisme Resistensi Terhadap Terapi Berbasis Siklus Sel

Sumber: Diadaptasi dari Gao *et al*. (2025), Chen *et al*. (2025), Lee *et al*. (2025), dan Glaviano *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan resistensi melalui kehilangan RB, aktivasi CDK2, adaptasi DDR, peningkatan survival signaling, plasticity, dan perubahan tumor microenvironment.

Strategi kombinasi dapat diarahkan untuk menutup jalur escape dan meningkatkan tekanan selektif pada sel tumor yang bergantung pada checkpoint tertentu (Gao *et al*., 2025; Kumar *et al*., 2025). Kombinasi CDK4/6 inhibitor dengan endocrine therapy telah menjadi standar penting pada kanker payudara HR-positif/HER2-negatif, sedangkan kombinasi dengan PI3K inhibitor, immunotherapy, atau CDK2 inhibitor sedang dikembangkan berdasarkan konteks molekuler (Gao *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025; Chen *et al*., 2025). Kombinasi ATR/CHK1/WEE1 inhibitor dengan kemoterapi atau radioterapi bertujuan memperbesar DNA damage dan menghilangkan checkpoint protektif tumor (Kumar *et al*., 2025; Shim & Kim, 2025). Kombinasi DDR inhibitor dengan imunoterapi juga menarik karena DNA damage dapat memengaruhi imunogenisitas tumor dan respons imun (Liu *et al*., 2025). Oleh karena itu, strategi kombinasi harus berbasis mekanisme, biomarker, dan pemahaman tentang urutan waktu pemberian terapi agar sinergi tercapai tanpa meningkatkan toksisitas secara berlebihan (Gao *et al*., 2025; Kumar *et al*., 2025).



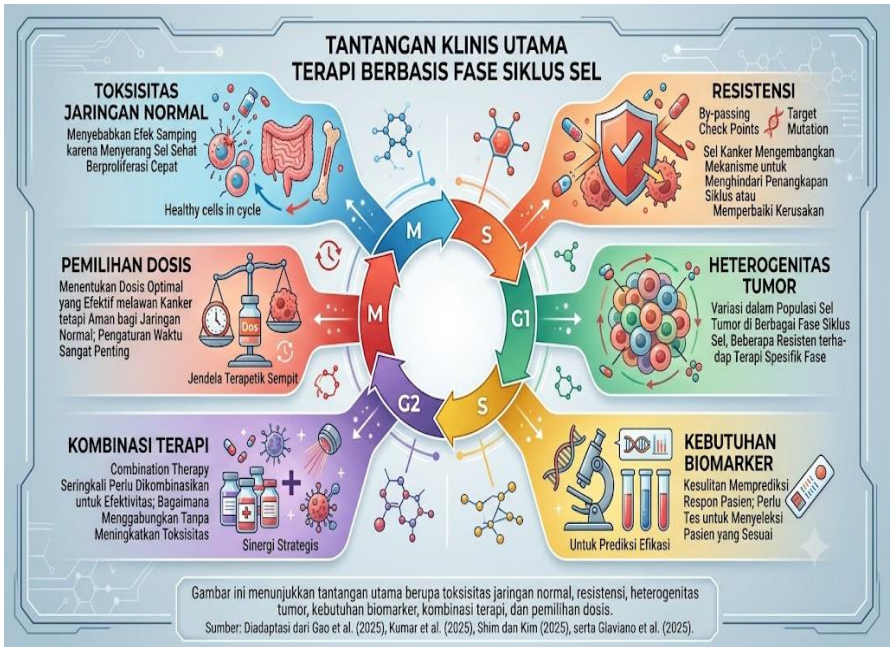
Gambar 8. 18 Strategi Kombinasi Terapi Berbasis Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Gao *et al*. (2025), Liu *et al*. (2025), Chen *et al*. (2025), Kumar *et al*. (2025), dan Shim dan Kim (2025).

Gambar ini menunjukkan kombinasi CDK4/6 inhibitor, CDK2 inhibitor, endocrine therapy, PI3K inhibitor, ATR/CHK1/WEE1 inhibitor, kemoterapi, radioterapi, DDR inhibitor, dan imunoterapi.

8.10 Tantangan Toksisitas, Selektivitas, dan Pengembangan Klinis

Terapi berbasis siklus sel menghadapi tantangan toksisitas karena banyak target yang juga dibutuhkan oleh jaringan normal yang aktif membelah, seperti sumsum tulang, mukosa gastrointestinal, folikel rambut, dan sistem imun (Glaviano *et al*., 2025). CDK4/6 inhibitor dapat menimbulkan efek samping terkait proliferasi sel normal, sedangkan inhibitor checkpoint DNA damage dapat meningkatkan sensitivitas jaringan normal terhadap kerusakan genotoksik (Gao *et al*., 2025; Kumar *et al*., 2025). Selektivitas tumor dicapai bukan hanya melalui potensi obat terhadap target, tetapi

melalui pemilihan pasien dengan ketergantungan tumor yang spesifik terhadap target tersebut (Kumar *et al*., 2025; Shim & Kim, 2025). Kumar *et al*. (2025) menekankan bahwa pengembangan CHK1 dan WEE1 inhibitor membutuhkan biomarker kuat dan stratifikasi pasien agar manfaat klinis dapat diwujudkan. Dengan demikian, pengembangan klinis terapi siklus sel harus selalu menyeimbangkan efektivitas, toksisitas, biomarker, dan strategi kombinasi (Gao *et al*., 2025; Kumar *et al*., 2025).



Gambar 8. 19 Tantangan Klinis Terapi Berbasis Fase Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Gao *et al*. (2025), Kumar *et al*. (2025), Shim dan Kim (2025), serta Glaviano *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan tantangan utama berupa toksisitas jaringan normal, resistensi, heterogenitas tumor, kebutuhan biomarker, kombinasi terapi, dan pemilihan dosis.

Pengembangan terapi baru juga perlu memperhatikan urutan pemberian obat karena obat yang menahan sel pada G1 dapat mengurangi efektivitas agen yang menargetkan fase S atau M jika diberikan pada waktu yang tidak tepat (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025). Sebaliknya, sinkronisasi atau priming sel tumor

pada fase tertentu dapat meningkatkan sensitivitas terhadap terapi fase-spesifik apabila dirancang dengan benar (Glaviano *et al*., 2025). Penggunaan kombinasi dengan imunoterapi memerlukan pemahaman tentang bagaimana penghambatan siklus sel memengaruhi antigen presentation, sel T, Treg, dan inflamasi tumor (He *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). Penilaian klinis modern perlu menggabungkan profil genomik, transkriptomik, proteomik, dan imaging biomarker untuk memahami respons dinamis tumor terhadap terapi (Tzetzo *et al*., 2025). Oleh karena itu, terapi berbasis siklus sel menuju era presisi yang menuntut desain uji klinis adaptif dan integrasi data multi-omik (Tzetzo *et al*., 2025; Glaviano *et al*., 2025).

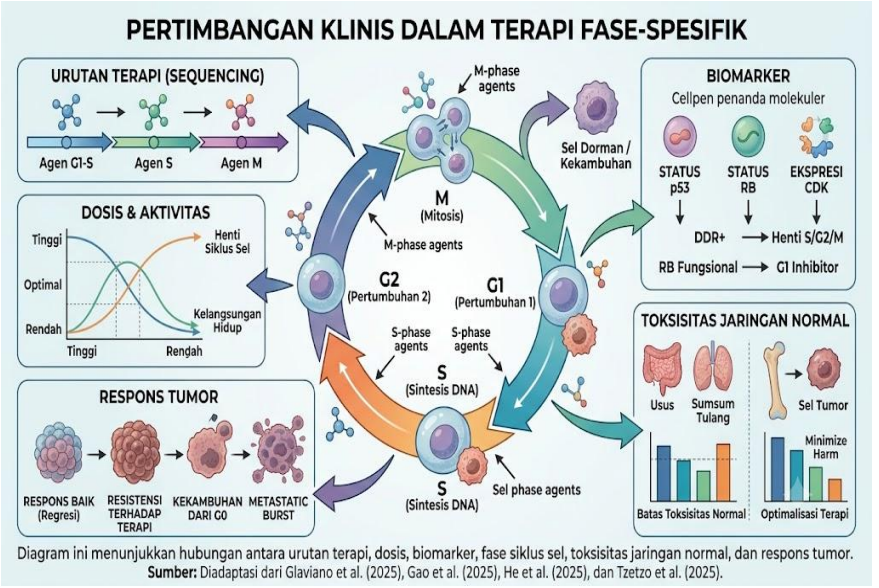


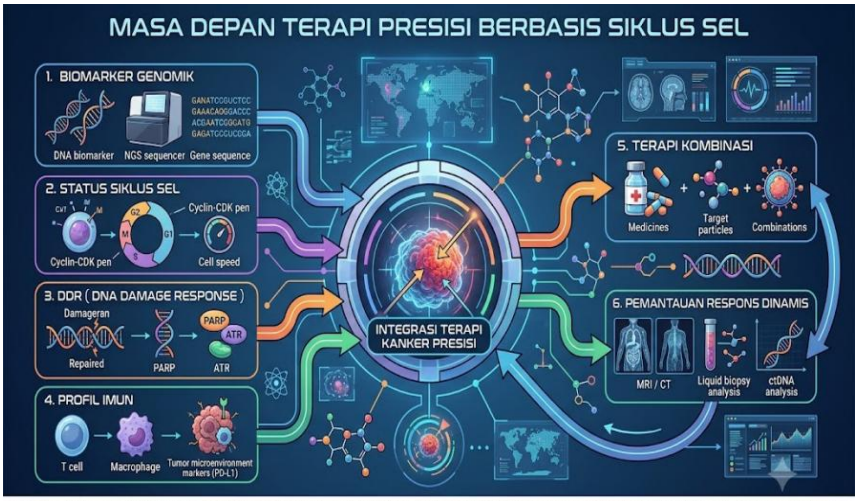
Diagram ini menunjukkan hubungan antara urutan terapi, dosis, biomarker, fase siklus sel, toksisitas jaringan normal, dan respons tumor.
Sumber: Diadaptasi dari Glaviano et al. (2025), Gao et al. (2025), He et al. (2025), dan Tzetzo et al. (2025).

Gambar 8. 20 Pertimbangan Klinis Dalam Terapi Fase-Spesifik
Sumber: Diadaptasi dari Glaviano *et al*. (2025), Gao *et al*. (2025), He *et al*. (2025), dan Tzetzo *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan hubungan antara urutan terapi, dosis, biomarker, fase siklus sel, toksisitas jaringan normal, dan respons tumor.

8.11 Arah Masa Depan: Terapi Presisi Berbasis Dinamika Siklus Sel

Arah masa depan terapi kanker berbasis siklus sel adalah menggabungkan target proliferasi, checkpoint, DDR, imunologi tumor, dan biomarker dinamis dalam satu strategi presisi (Glaviano *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). CDK4/6 inhibitor generasi baru, CDK2 inhibitor, ATR inhibitor, WEE1 inhibitor, dan inhibitor checkpoint mitosis perlu dikembangkan dengan pemahaman lebih baik tentang konteks molekuler tumor (Gao *et al*., 2025; Chen *et al*., 2025; Kumar *et al*., 2025). Penggunaan multi-omik dapat membantu mengidentifikasi tumor dengan ketergantungan spesifik pada jalur CDK, replication stress, DDR, atau mitotic checkpoint (Tzetzo *et al*., 2025; Glaviano *et al*., 2025). Selain itu, kombinasi dengan imunoterapi menjadi bidang menarik karena beberapa terapi siklus sel dapat mengubah tumor immune microenvironment (He *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). Dengan demikian, terapi masa depan tidak hanya akan menanyakan "target apa yang dihambat", tetapi juga "fase mana yang paling rentan, pada tumor siapa, dalam kombinasi apa, dan pada waktu pemberian bagaimana" (Glaviano *et al*., 2025; Kumar *et al*., 2025).

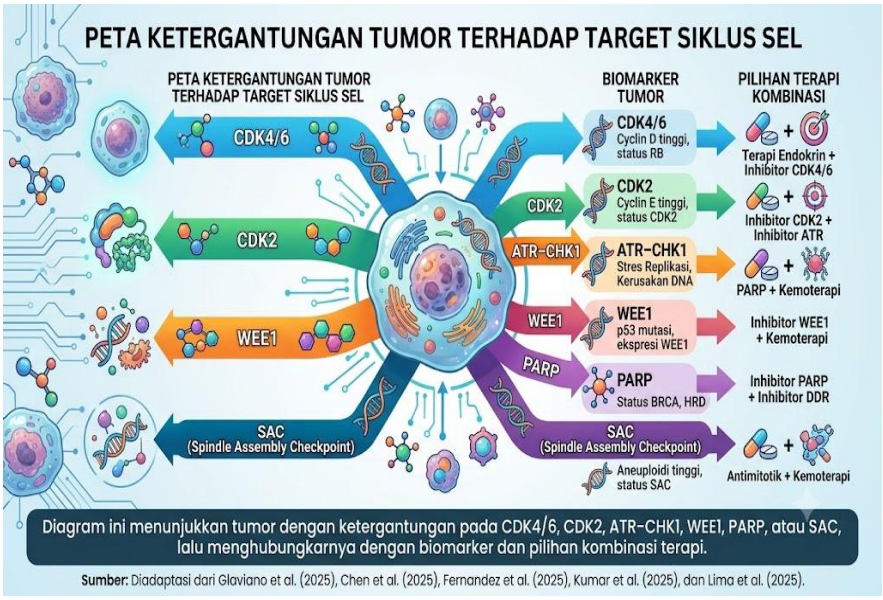


Gambar ini menunjukkan integrasi biomarker genomik, status siklus sel, DDR, immune profile, terapi kombinasi, dan pemantauan respons dinamis untuk terapi kanker presisi.
Sumber: Diadaptasi dari Glaviano et al. (2025), Tzetzo et al. (2025), He et al. (2025), dan Liu et al. (2025).

Gambar 8. 21 Masa Depan Terapi Presisi Berbasis Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Glaviano *et al*. (2025), Tzetzo *et al*. (2025), He *et al*. (2025), dan Liu *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan integrasi biomarker genomik, status siklus sel, DDR, immune profile, terapi kombinasi, dan pemantauan respons dinamis untuk terapi kanker presisi.

Konsep synthetic lethality akan tetap menjadi kerangka utama karena banyak tumor dapat ditargetkan melalui ketergantungan kompensatorik yang muncul setelah kehilangan satu jalur checkpoint atau DNA repair (Shim & Kim, 2025; Fernandez *et al*., 2025). Target ATR–CHK1–WEE1 menjadi contoh penting karena tumor dengan defek G1/S atau ATM dapat lebih rentan terhadap gangguan checkpoint fase S dan G2/M (Fernandez *et al*., 2025; Kumar *et al*., 2025). Target CDK2 dapat menjadi strategi untuk tumor yang lolos dari inhibisi CDK4/6 melalui aktivasi cyclin E–CDK2 (Chen *et al*., 2025). Target checkpoint mitosis dapat dikembangkan untuk tumor dengan chromosomal instability dan ketergantungan pada SAC (Lima *et al*., 2025). Oleh karena itu, masa depan terapi berbasis siklus sel akan sangat bergantung pada peta ketergantungan tumor, bukan sekadar klasifikasi kanker berdasarkan organ asal (Glaviano *et al*., 2025; Lima *et al*., 2025).



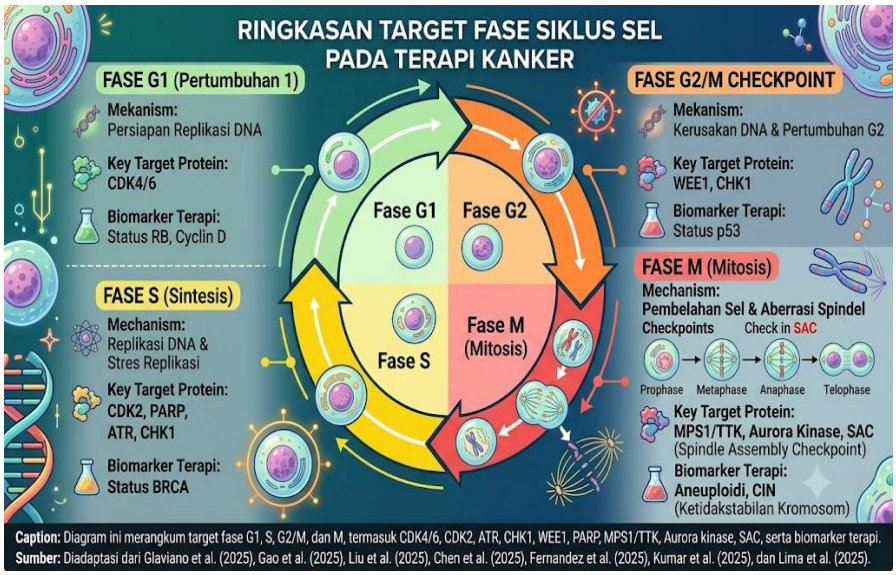
Gambar 8. 22 Peta Ketergantungan Tumor Terhadap Target Siklus Sel

Sumber: Diadaptasi dari Glaviano *et al*. (2025), Chen *et al*. (2025), Fernandez *et al*. (2025), Kumar *et al*. (2025), dan Lima *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan tumor dengan ketergantungan pada CDK4/6, CDK2, ATR–CHK1, WEE1, PARP, atau SAC, lalu menghubungkannya dengan biomarker dan pilihan kombinasi terapi.

Target fase siklus sel pada terapi kanker mencakup fase G1 melalui CDK4/6 dan CDK2, fase S melalui ATR–CHK1 dan DDR inhibitor, fase G2/M melalui WEE1 dan CHK1, serta fase mitosis melalui spindle assembly checkpoint, MPS1/TTK, Aurora kinase, dan mikrotubulus (Glaviano *et al*., 2025; Gao *et al*., 2025; Kumar *et al*., 2025). CDK4/6 inhibitor menjadi contoh keberhasilan klinis terapi siklus sel, tetapi resistensi melalui kehilangan RB, aktivasi CDK2, dan jalur bypass proliferatif menuntut pengembangan kombinasi terapi (Gao *et al*., 2025; Chen *et al*., 2025). Target ATR–CHK1–WEE1 mengeksploitasi ketergantungan tumor terhadap checkpoint stres replikasi dan G2/M, terutama pada tumor dengan defek DDR atau checkpoint G1 (Fernandez *et al*., 2025; Shim & Kim, 2025). Target mitosis berupaya meningkatkan kesalahan segregasi kromosom sampai melebihi ambang toleransi sel tumor, terutama pada konteks

chromosomal instability (Lima *et al*., 2025; Glaviano *et al*., 2025). Dengan demikian, terapi kanker berbasis siklus sel harus dikembangkan sebagai terapi presisi yang menggabungkan biomarker, kombinasi rasional, pemantauan respons, dan pengendalian toksisitas (Tzetzo *et al*., 2025; Kumar *et al*., 2025).



Gambar 8. 23 Ringkasan Target Fase Siklus Sel Pada Terapi Kanker
Sumber: Diadaptasi dari Glaviano *et al*. (2025), Gao *et al*. (2025), Liu *et al*. (2025), Chen *et al*. (2025), Fernandez *et al*. (2025), Kumar *et al*. (2025), dan Lima *et al*. (2025).

Gambar ini merangkum target fase G1, S, G2/M, dan M, termasuk CDK4/6, CDK2, ATR, CHK1, WEE1, PARP, MPS1/TTK, Aurora kinase, SAC, serta biomarker terapi.

DAFTAR PUSTAKA

Chen, M. K., *et al*. (2025). Targeting CDK2 and other novel cell cycle targets for breast cancer therapy. *Clinical Breast Cancer*.

Fernandez, A., *et al*. (2025). Cancer vulnerabilities through targeting the ATR/Chk1 pathway. *Cells, 14*(10), 748.

Finn, R. S., *et al*. (2025). A decade after approval of the first CDK4/6 inhibitor: A look ahead. *Targeted Oncology*.

Gao, T., *et al*. (2025). CDK4/6 inhibitors in breast cancer therapy. *Frontiers in Pharmacology*.

Glaviano, A., *et al*. (2025). Cell cycle dysregulation in cancer. *Pharmacological Reviews, 77*, 100030.

He, F., *et al*. (2025). The regulatory role of CDK4/6 inhibitors in tumor immunity and immunotherapy. *International Journal of Molecular Medicine*.

Kumar, N. A., *et al*. (2025). Revisiting CHK1 and WEE1 kinases as therapeutic targets in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta Reviews on Cancer*.

Lee, S. G., *et al*. (2025). DNA damage response inhibitors in cancer therapy. *Journal article/review*.

Lima, I., *et al*. (2025). The spindle assembly checkpoint: Molecular mechanisms and kinase-targeted drug discovery. *Drug Discovery Today*.

Liu, Q., *et al*. (2025). Research progress of DNA damage repair and DDR inhibitors in tumor therapy. *World Journal of Surgical Oncology*.

Liu, Y., *et al*. (2025). CDK4/6 inhibitors and the promise of combination therapy. *Cancers, 17*(12), 1941.

Matthews, H. K., Bertoli, C., & de Bruin, R. A. M. (2022). Cell cycle control in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 23*, 74–88.

Shim, Y. J., & Kim, H. (2025). Therapeutic targeting of DNA damage response pathways. *Brain Tumor Research and Treatment*.

Tzetzo, S. L., *et al*. (2025). Baseline cell cycle and immune profiles indicate CDK4/6 inhibitor outcomes in HR-positive/HER2-negative breast cancer. *npj Breast Cancer*.

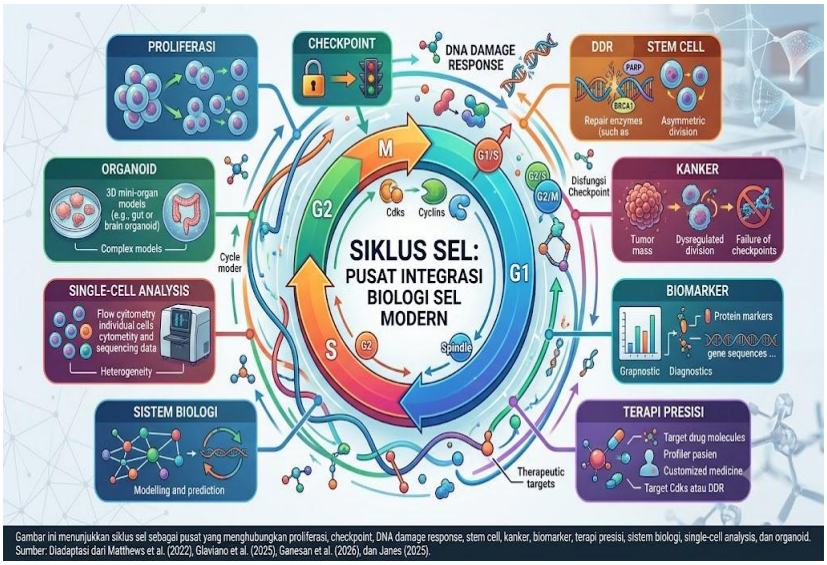
Yates, L. A., *et al*. (2025). DNA damage and replication stress checkpoints. *Annual Review of Biochemistry, 94*, 195–221.

BAB 9

INTEGRASI KONSEP SIKLUS SEL, TEKNOLOGI MODERN, DAN ARAH MASA DEPAN PENELITIAN

9.1 Pendahuluan: Siklus Sel sebagai Kerangka Integratif Biologi Modern

Siklus sel tidak lagi dipahami hanya sebagai urutan fase G1, S, G2, dan M, tetapi sebagai jaringan regulasi yang menghubungkan proliferasi, stabilitas genom, diferensiasi, penuaan, respons stres, dan terapi kanker (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025). Dalam bab-bab sebelumnya, siklus sel telah dibahas mulai dari fase eukariotik dan prokariotik, checkpoint, pembelahan lanjut, tumorigenesis, stem cell, hingga target terapi kanker berbasis fase siklus sel (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025). Perspektif modern menempatkan siklus sel sebagai sistem biologis dinamis yang berbeda antarjenis sel, antarjaringan, dan antarkeadaan penyakit (Ganesan *et al*., 2026). Heterogenitas siklus sel pada kanker menjadi isu penting karena sel dalam satu tumor dapat memiliki ketergantungan berbeda terhadap CDK, checkpoint, fase replikasi, atau mitosis (Ganesan *et al*., 2026). Dengan demikian, Bab 9 berfungsi sebagai bab integratif yang menghubungkan konsep dasar siklus sel dengan teknologi modern, biomarker, sistem biologi, organoid, single-cell analysis, dan arah masa depan terapi presisi.

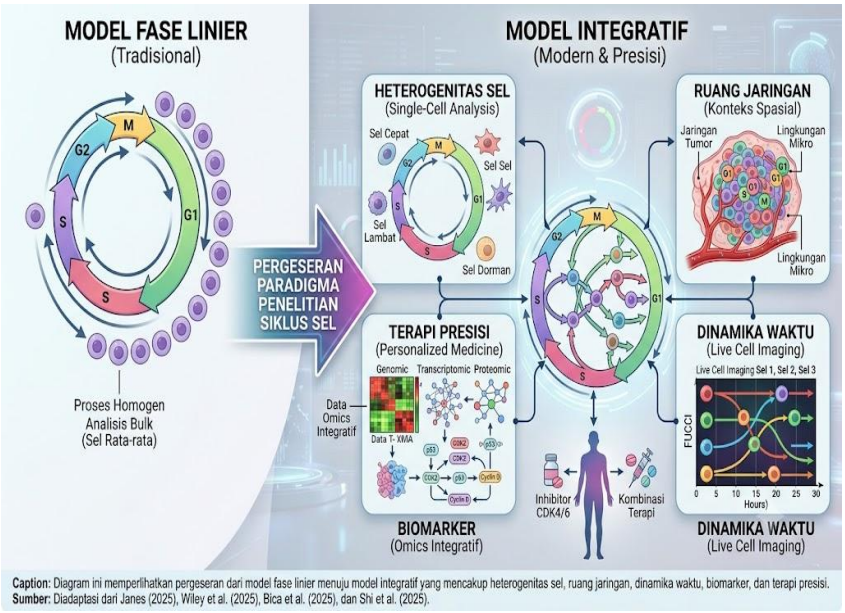


Gambar 9. 1 Siklus Sel Sebagai Pusat Integrasi Biologi Sel Modern
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Glaviano *et al*. (2025), Ganesan *et al*. (2026), dan Janes (2025).

Gambar ini menunjukkan siklus sel sebagai pusat yang menghubungkan proliferasi, checkpoint, DNA damage response, stem cell, kanker, biomarker, terapi presisi, sistem biologi, single-cell analysis, dan organoid.

Pendekatan masa depan terhadap siklus sel perlu menggabungkan biologi molekuler, bioinformatika, imaging, single-cell transcriptomics, spatial transcriptomics, organoid, dan kecerdasan buatan (Janes, 2025; Shi *et al*., 2025). Systems biology penting karena kanker dan gangguan siklus sel muncul dari interaksi molekul, sel, jaringan, lingkungan mikro, dan tekanan terapi, bukan dari satu jalur tunggal yang berdiri sendiri (Janes, 2025; Wiley *et al*., 2025). Single-cell RNA sequencing membantu melihat heterogenitas seluler dan populasi langka yang tidak terlihat pada bulk RNA-seq, sedangkan spatial transcriptomics menambahkan informasi lokasi sel dalam jaringan tumor (Bica *et al*., 2025; Shi *et al*., 2025). Organoid menjadi platform penting karena dapat mempertahankan aspek heterogenitas tumor dan interaksi mikroenvironment tertentu untuk mempelajari respons terapi (Xin-Yi *et al*., 2025). Oleh karena itu, pembahasan akhir tentang siklus sel perlu bergerak dari konsep fase

linier menuju pemahaman berbasis sistem, ruang, waktu, dan konteks klinis.



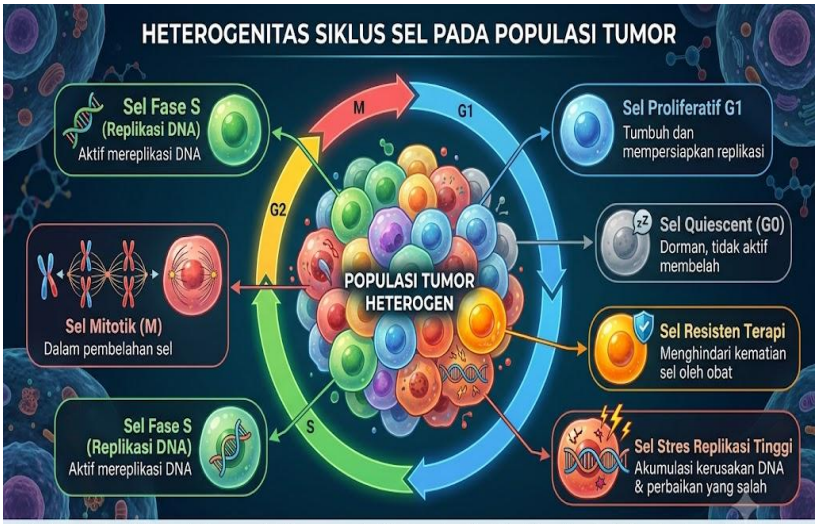
Gambar 9. 2 Pergeseran Paradigma Penelitian Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Janes (2025), Wiley *et al.* (2025), Bica *et al.* (2025), dan Shi *et al.* (2025).

Gambar ini memperlihatkan pergeseran dari model fase linier menuju model integratif yang mencakup heterogenitas sel, ruang jaringan, dinamika waktu, biomarker, dan terapi presisi.

9.2 Heterogenitas Siklus Sel pada Tingkat Sel Tunggal

Heterogenitas siklus sel berarti bahwa sel-sel dalam populasi yang tampak serupa dapat berada pada fase siklus sel, kecepatan proliferasi, sensitivitas checkpoint, dan ketergantungan molekuler yang berbeda (Ganesan *et al*., 2026). Pada tumor, heterogenitas ini menjadi sangat penting karena sebagian sel dapat aktif membelah, sebagian berada dalam keadaan quiescent, sebagian mengalami stres replikasi, dan sebagian lain memiliki ketergantungan khusus terhadap checkpoint tertentu (Ganesan *et al*., 2026; Glaviano *et al*., 2025). Single-cell RNA sequencing memungkinkan peneliti memetakan

variasi status siklus sel di antara sel tumor, sel imun, fibroblas, dan komponen lain dalam tumor microenvironment (Bica *et al*., 2025; Weng *et al*., 2025). Pendekatan single-cell dapat mengidentifikasi populasi langka, keadaan resisten, dan jalur evolusi klonal yang tidak dapat dideteksi oleh analisis bulk RNA-seq (Bica *et al*., 2025). Dengan demikian, studi siklus sel tingkat sel tunggal menjadi dasar penting untuk memahami mengapa sebagian sel tumor bertahan setelah terapi meskipun sebagian besar massa tumor merespons pengobatan.



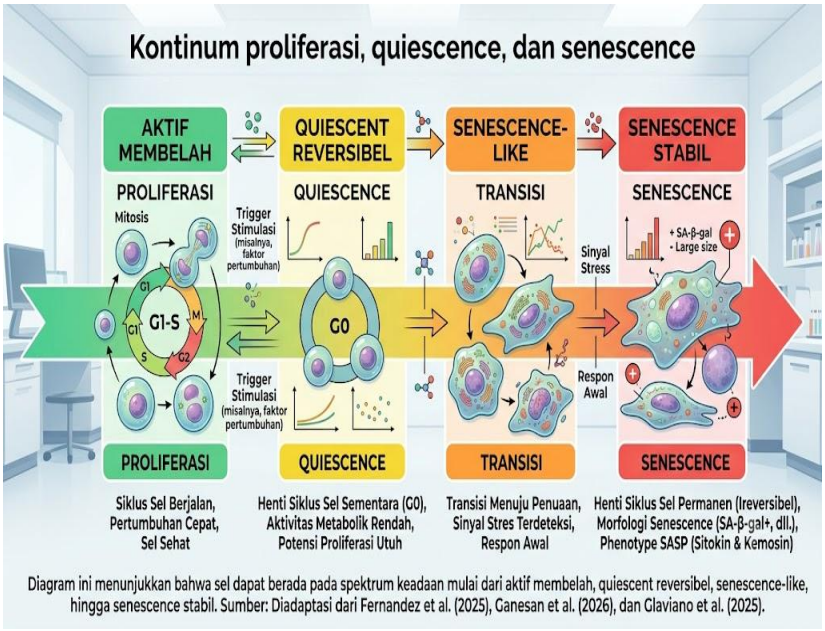
Caption: Gambar ini menunjukkan populasi **tumor** yang terdiri atas sel proliferatif, sel fase S, sel mitotik, sel quiescent, sel resitsten terapi, dan sel dengan stres replikasi tinggi.
Sumber: Diadaptasi dari Ganesan et al. (2026), Bica et al. (2025), Weng et al. (2025), dan Glaviano et al. (2025).

Gambar 9. 3 Heterogenitas Siklus Sel Pada Populasi Tumor
Sumber: Diadaptasi dari Ganesan *et al*. (2026), Bica *et al*. (2025), Weng *et al*. (2025), dan Glaviano *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan populasi tumor yang terdiri atas sel proliferatif, sel fase S, sel mitotik, sel quiescent, sel resisten terapi, dan sel dengan stres replikasi tinggi.

Single-cell analysis juga penting dalam memahami kontinum antara quiescence dan senescence (Fernandez *et al*., 2025). Fernandez *et al*. (2025) menunjukkan bahwa terdapat gradien keadaan seluler yang berhubungan dengan peluang re-entry siklus sel, sehingga quiescence dan senescence tidak selalu dapat dipisahkan secara sederhana pada tingkat transkriptomik. Temuan ini penting karena sel quiescent dapat kembali membelah, sedangkan sel senescent

umumnya mengalami penghentian jangka panjang, tetapi keduanya dapat memiliki ekspresi gen yang saling tumpang tindih dalam kondisi tertentu (Fernandez *et al*., 2025). Dalam kanker, ambiguitas antara quiescence, senescence-like state, dan dormancy dapat memengaruhi interpretasi biomarker serta strategi terapi (Fernandez *et al*., 2025; Ganesan *et al*., 2026). Oleh karena itu, analisis siklus sel masa depan perlu mengintegrasikan data transkriptomik, protein, metabolik, dan lineage tracing agar status sel tidak disimpulkan hanya dari satu jenis data.

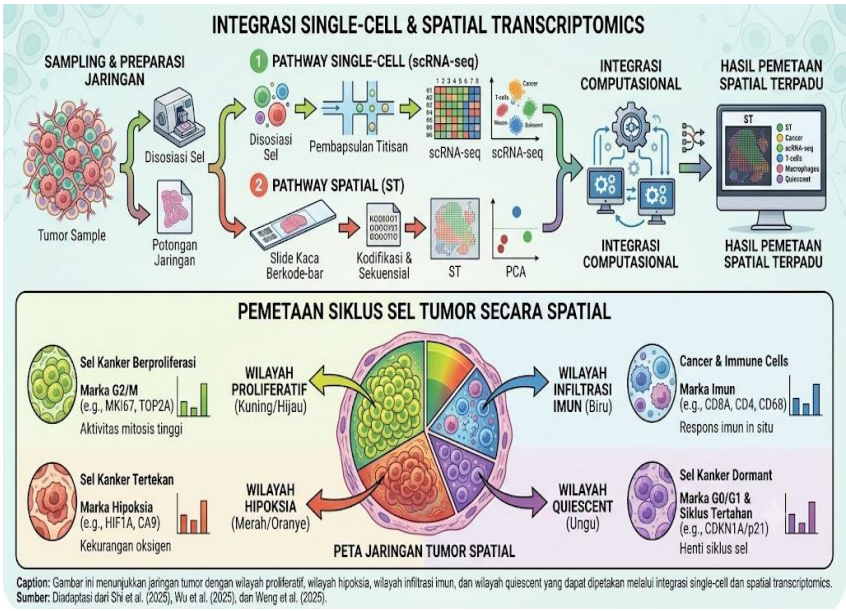


Gambar 9. 4 Kontinum Proliferasi, Quiescence, dan Senescence
Sumber: Diadaptasi dari Fernandez *et al*. (2025), Ganesan *et al*. (2026), dan Glaviano *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan bahwa sel dapat berada pada spektrum keadaan mulai dari aktif membelah, quiescent reversibel, senescence-like, hingga senescence stabil.

9.3 Spatial Transcriptomics dan Konteks Mikroenvironment Siklus Sel

Spatial transcriptomics melengkapi single-cell RNA sequencing karena teknologi ini mempertahankan informasi lokasi sel dalam jaringan (Shi *et al*., 2025). Dalam kanker, lokasi sel sangat penting karena status siklus sel dapat dipengaruhi oleh kedekatan dengan pembuluh darah, area hipoksia, sel imun, fibroblas, matriks ekstraseluler, dan batas invasi tumor (Shi *et al*., 2025; Wu *et al*., 2025). Integrasi single-cell RNA sequencing dan spatial transcriptomics membantu menghubungkan identitas molekuler sel dengan arsitektur tumor microenvironment (Shi *et al*., 2025). Pendekatan ini dapat menjelaskan mengapa beberapa area tumor memiliki proliferasi tinggi, sedangkan area lain lebih quiescent, resisten terapi, atau mengalami tekanan imun berbeda (Shi *et al*., 2025; Weng *et al*., 2025). Dengan demikian, siklus sel perlu dipelajari tidak hanya sebagai keadaan internal sel, tetapi juga sebagai fenomena spasial dalam jaringan.

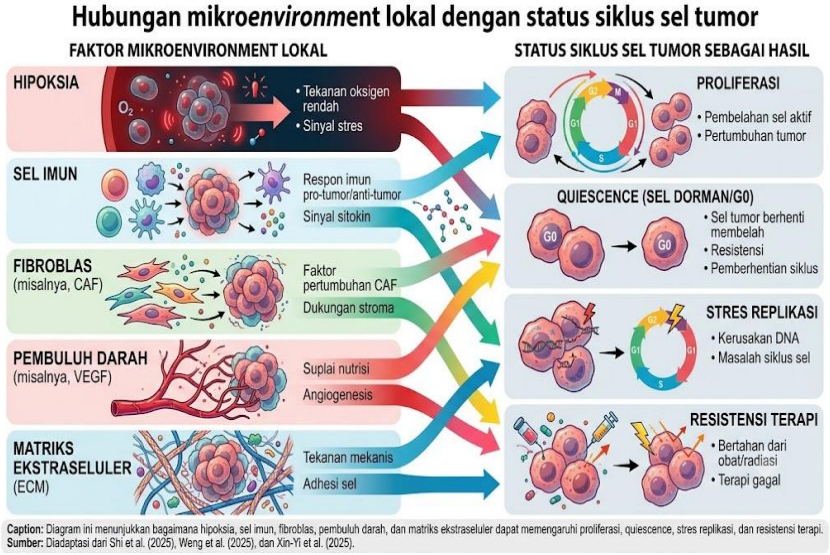


Gambar 9. 5 Spatial Transcriptomics dalam Pemetaan Siklus Sel Tumor

Sumber: Diadaptasi dari Shi *et al.* (2025), Wu *et al.* (2025), dan Weng *et al.* (2025).

Gambar ini menunjukkan jaringan tumor dengan wilayah proliferatif, wilayah hipoksia, wilayah infiltrasi imun, dan wilayah quiescent yang dapat dipetakan melalui integrasi single-cell dan spatial transcriptomics.

Pemetaan spasial juga dapat memperlihatkan interaksi antara sel tumor dan lingkungan mikro yang memengaruhi progresi siklus sel (Shi *et al*., 2025). Tumor-associated macrophages, regulatory T cells, fibroblas, dan sel endotel dapat membentuk niche lokal yang mendukung proliferasi, dormansi, invasi, atau resistensi terapi (Weng *et al*., 2025; Shi *et al*., 2025). Pada beberapa tumor, wilayah dengan interaksi mikroenvironment tertentu dapat memperlihatkan sinyal pertumbuhan, jalur imun supresif, atau program stres yang berbeda dari wilayah lain (Shi *et al*., 2025). Pemahaman spasial ini penting untuk terapi karena obat mungkin tidak mencapai semua wilayah tumor dengan konsentrasi atau efek biologis yang sama (Xin-Yi *et al*., 2025; Shi *et al*., 2025). Oleh karena itu, integrasi siklus sel dengan peta spasial tumor dapat membantu merancang terapi kombinasi yang mempertimbangkan lokasi sel resisten dalam jaringan.



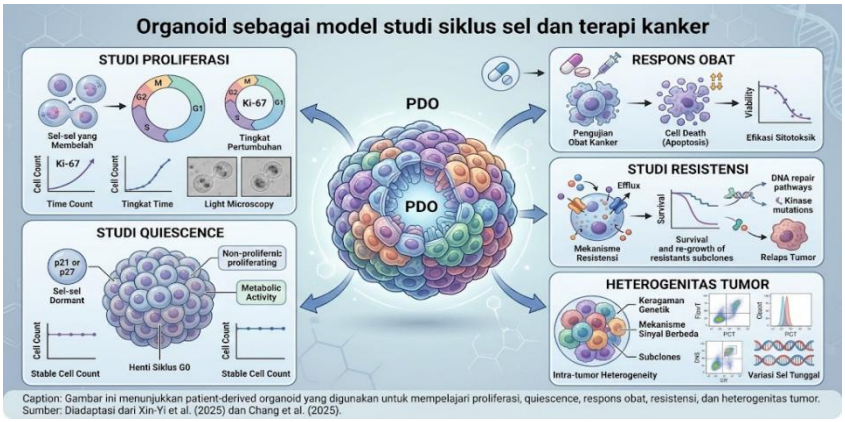
Gambar 9. 6 Hubungan Mikroenvironment Lokal dengan Status Siklus Sel Tumor

Sumber: Diadaptasi dari Shi *et al*. (2025), Weng *et al*. (2025), dan Xin-Yi *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan bagaimana hipoksia, sel imun, fibroblas, pembuluh darah, dan matriks ekstraseluler dapat memengaruhi proliferasi, quiescence, stres replikasi, dan resistensi terapi.

9.4 Organoid dan Model Eksperimental untuk Studi Siklus Sel

Organoid merupakan struktur tiga dimensi yang dikembangkan dari stem cell atau sel tumor dan dapat mempertahankan beberapa aspek organisasi jaringan asal (Xin-Yi *et al*., 2025). Dalam riset kanker, organoid digunakan untuk mempelajari biologi tumor, heterogenitas intratumor, interaksi dengan mikroenvironment, dan respons terhadap terapi (Xin-Yi *et al*., 2025). Patient-derived organoids dapat menjadi model yang lebih dekat dengan kondisi pasien dibandingkan kultur dua dimensi karena mempertahankan sebagian karakteristik genetik dan fenotipik tumor asal (Chang *et al*., 2025). Organoid juga dapat digunakan untuk drug screening dan evaluasi respons terhadap terapi presisi, termasuk terapi yang menargetkan fase siklus sel (Xin-Yi *et al*., 2025; Chang *et al*., 2025). Dengan demikian, organoid menjadi jembatan penting antara studi molekuler siklus sel dan aplikasi klinis personalisasi terapi.

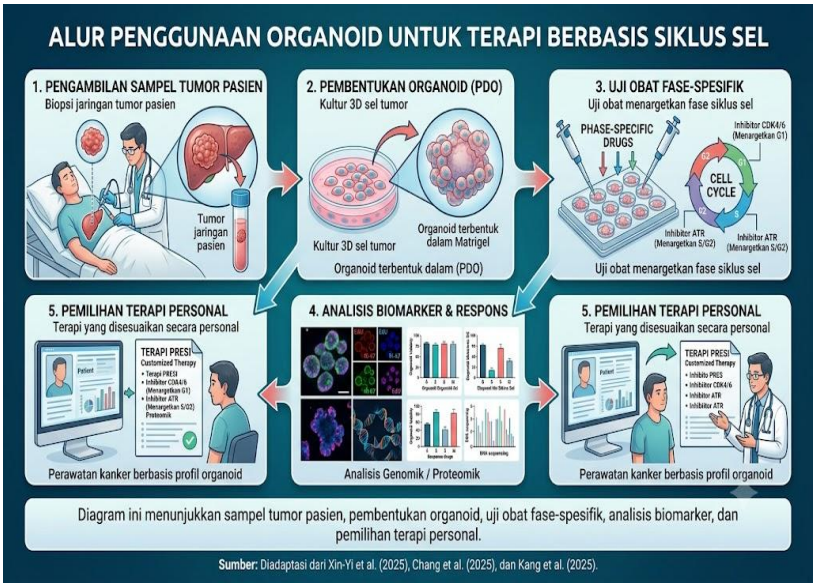


Gambar 9. 7 Organoid Sebagai Model Studi Siklus Sel dan Terapi Kanker

Sumber: Diadaptasi dari Xin-Yi *et al*. (2025) dan Chang *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan patient-derived organoid yang digunakan untuk mempelajari proliferasi, quiescence, respons obat, resistensi, dan heterogenitas tumor.

Model organoid juga relevan untuk studi stem cell karena organoid dapat mempertahankan jalur stem cell signaling seperti Wnt, Notch, dan Hippo dalam konteks tertentu (Kang *et al*., 2025). Platform ini memungkinkan peneliti menguji bagaimana modulasi CDK, DNA damage response, atau checkpoint memengaruhi pertumbuhan organoid dan diferensiasi sel (Xin-Yi *et al*., 2025). Dalam konteks kanker, organoid dapat membantu menguji kombinasi CDK inhibitor, ATR inhibitor, WEE1 inhibitor, PARP inhibitor, radioterapi, dan imunoterapi berbasis karakteristik tumor pasien (Xin-Yi *et al*., 2025; Kang *et al*., 2025). Meskipun demikian, organoid memiliki keterbatasan karena tidak selalu sepenuhnya merepresentasikan vaskularisasi, sistem imun, tekanan mekanik, dan kompleksitas lingkungan in vivo (Xin-Yi *et al*., 2025). Oleh karena itu, penggunaan organoid idealnya dikombinasikan dengan single-cell analysis, spatial profiling, xenograft, dan data klinis pasien.



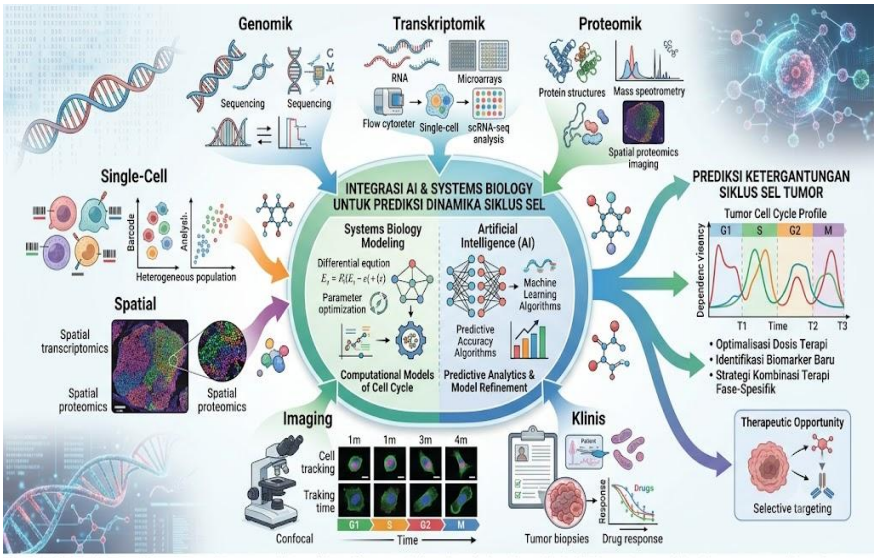
Gambar 9. 8 Alur Penggunaan Organoid untuk Terapi Berbasis Siklus Sel

Sumber: Diadaptasi dari Xin-Yi *et al*. (2025), Chang *et al*. (2025), dan Kang *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan sampel tumor pasien, pembentukan organoid, uji obat fase-spesifik, analisis biomarker, dan pemilihan terapi personal.

9.5 Artificial Intelligence, Systems Biology, dan Prediksi Dinamika Siklus Sel

Systems biology membantu memahami siklus sel sebagai jaringan interaksi antarprotein, checkpoint, metabolisme, epigenetik, dan sinyal lingkungan (Janes, 2025). Dalam kanker, pendekatan sistem diperlukan karena perubahan siklus sel tidak hanya terjadi pada satu protein, melainkan pada jaringan kompleks yang mencakup CDK, cyclin, RB, p53, DNA repair, microenvironment, dan tekanan terapi (Janes, 2025; Glaviano *et al*., 2025). Artificial intelligence dapat membantu menganalisis data multi-omik, imaging, single-cell, dan klinis untuk memprediksi respons terapi atau mengidentifikasi pola ketergantungan tumor (Silva-Sousa *et al*., 2025). Menurut Silva-Sousa *et al*. (2025), AI-driven predictive models dapat membantu mengidentifikasi respons spesifik pasien untuk pengembangan terapi yang lebih aman dan efektif. Oleh karena itu, integrasi AI dan systems biology menjadi arah penting dalam pemodelan dinamika siklus sel dan terapi kanker presisi.



Caption: Gambar ini menunjukkan integrasi data genomik, transkriptomik, proteomik, imaging, single-cell, spatial, dan klinis untuk memodelkan ketergantungan siklus sel tumor.
Sumber: Diadaptasi dari Janes (2025), Silva-Sousa et al. (2025), Glaviano et al. (2025), dan Wiley et al. (2025).

Gambar 9. 9 AI dan Systems Biology dalam Prediksi Dinamika Siklus Sel

Sumber: Diadaptasi dari Janes (2025), Silva-Sousa *et al*. (2025), Glaviano *et al*. (2025), dan Wiley *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan integrasi data genomik, transkriptomik, proteomik, imaging, single-cell, spatial, dan klinis untuk memodelkan ketergantungan siklus sel tumor.

AI tidak menggantikan eksperimen biologis, tetapi dapat mempercepat formulasi hipotesis, pemilihan biomarker, segmentasi citra sel, prediksi respons obat, dan desain kombinasi terapi (Silva-Sousa *et al*., 2025; Shi *et al*., 2026). Dalam konteks siklus sel, AI dapat digunakan untuk mengklasifikasikan fase sel berdasarkan gambar mikroskopi, memprediksi transisi fase dari data single-cell, dan menghubungkan status proliferasi dengan sensitivitas obat (Silva-Sousa *et al*., 2025). Pendekatan komputasional juga dapat membantu membedakan apakah kegagalan terapi terjadi karena resistensi genetik, quiescence, perubahan mikroenvironment, atau ketergantungan checkpoint baru (Janes, 2025; Ganesan *et al*., 2026). Namun, model AI harus divalidasi secara eksperimental karena prediksi biologis dapat bias oleh kualitas data, desain pelatihan, dan heterogenitas sampel pasien (Silva-Sousa *et al*., 2025). Dengan demikian, AI dan systems biology perlu diposisikan sebagai alat

integratif yang memperkuat, bukan menggantikan, validasi biologis dan klinis.



Gambar 9. 10 Siklus Kerja AI untuk Penelitian Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Silva-Sousa *et al*. (2025), Janes (2025), Ganesan *et al*. (2026), dan Shi *et al*. (2026).

Gambar ini menunjukkan alur pengumpulan data, pelatihan model, prediksi fase atau respons obat, validasi eksperimental, dan penerapan klinis berbasis biomarker.

9.6 Biomarker Siklus Sel untuk Terapi Presisi

Biomarker siklus sel diperlukan karena tumor dengan diagnosis histologis yang sama dapat memiliki ketergantungan berbeda terhadap CDK4/6, CDK2, ATR, CHK1, WEE1, PARP, atau checkpoint mitotik (Passaro *et al*., 2024; Ganesan *et al*., 2026). Biomarker modern tidak hanya mencakup mutasi tunggal, tetapi juga profil ekspresi gen, status immune microenvironment, tanda stres replikasi, homologous recombination deficiency, chromosomal instability, dan keadaan quiescent (Passaro *et al*., 2024; Mokhtari *et al*., 2025). Passaro *et al*. (2024) menekankan bahwa biomarker telah mengubah manajemen kanker melalui pemilihan terapi yang lebih tepat pada pasien dengan tumor tertentu. Dalam konteks siklus sel, biomarker dapat membantu

menentukan apakah tumor lebih cocok ditargetkan dengan CDK inhibitor, DDR inhibitor, kombinasi kemoterapi, atau terapi antimitotik (Ganesan *et al*., 2026; Glaviano *et al*., 2025). Dengan demikian, biomarker siklus sel menjadi fondasi untuk mengubah terapi fase-spesifik dari pendekatan umum menjadi pendekatan presisi.

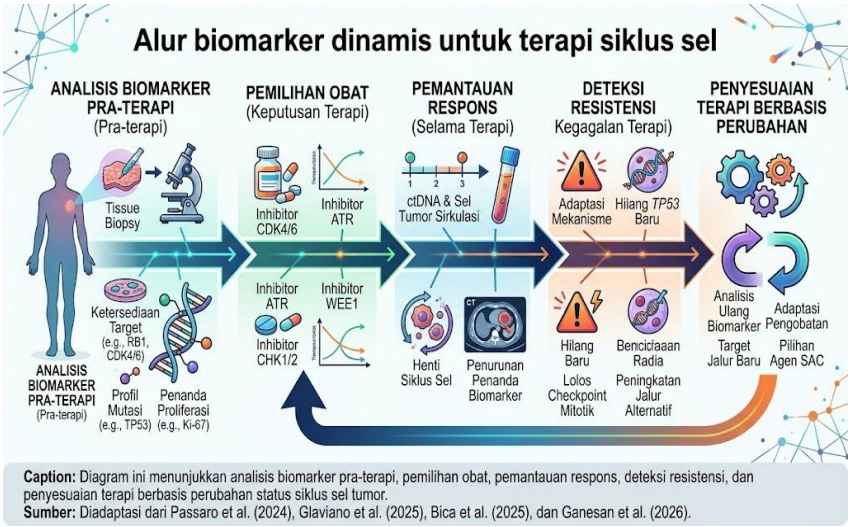


Gambar 9. 11 Biomarker Siklus Sel untuk Terapi Presisi
Sumber: Diadaptasi dari Passaro *et al.* (2024), Mokhtari *et al.* (2025), Ganesan *et al.* (2026), dan Glaviano *et al.* (2025).

Gambar ini menunjukkan biomarker RB, TP53, cyclin E, CDK2, HRD, ATR dependency, WEE1 dependency, CIN, quiescence, dan immune profile sebagai dasar pemilihan terapi.

Pengembangan biomarker memerlukan validasi klinis karena hubungan antara ekspresi marker dan respons terapi tidak selalu linier (Passaro *et al*., 2024). Tumor dengan status RB utuh dapat lebih rasional untuk CDK4/6 inhibitor, sedangkan tumor dengan stres replikasi tinggi atau defisiensi DDR dapat lebih relevan untuk target ATR–CHK1–WEE1 atau PARP (Glaviano *et al*., 2025; Lee *et al*., 2025). Biomarker spatial dan single-cell dapat membantu mengidentifikasi subpopulasi resisten yang tidak terdeteksi oleh analisis bulk tumor (Bica *et al*., 2025; Shi *et al*., 2025). Biomarker longitudinal juga diperlukan karena tumor dapat berubah setelah terapi melalui seleksi klonal, adaptasi epigenetik, atau pergeseran ke keadaan quiescent (Ganesan *et al*., 2026). Oleh karena itu, pemantauan biomarker siklus

sel sebaiknya dilakukan secara dinamis sebelum, selama, dan setelah terapi.



Caption: Diagram ini menunjukkan analisis biomarker pra-terapi, pemilihan obat, pemantauan respons, deteksi resistensi, dan penyesuaian terapi berbasis perubahan status siklus sel tumor.
Sumber: Diadaptasi dari Passaro et al. (2024), Glaviano et al. (2025), Bica et al. (2025), dan Ganesan et al. (2026).

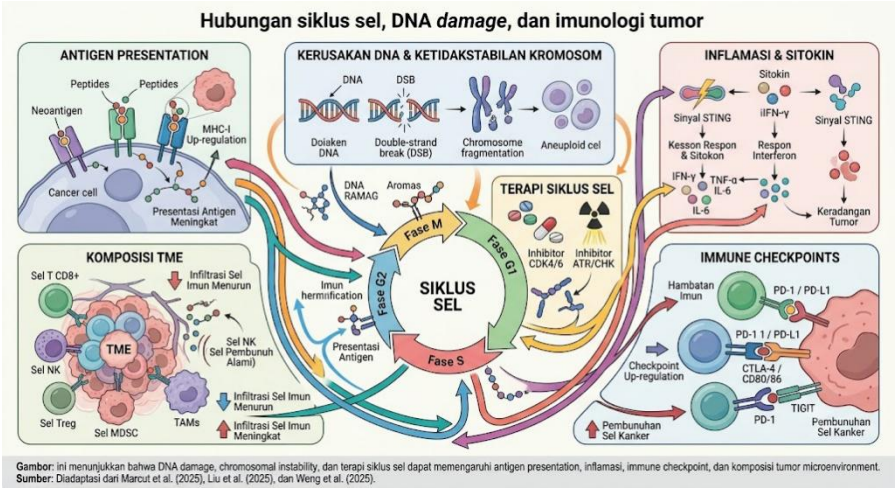
Gambar 9. 12 Alur Biomarker Dinamis Untuk Terapi Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Passaro *et al.* (2024), Glaviano *et al.* (2025), Bica *et al.* (2025), dan Ganesan *et al.* (2026).

Gambar ini menunjukkan analisis biomarker pra-terapi, pemilihan obat, pemantauan respons, deteksi resistensi, dan penyesuaian terapi berbasis perubahan status siklus sel tumor.

9.7 Integrasi Siklus Sel dengan Imunologi Tumor

Siklus sel dan imunologi tumor saling berhubungan karena proliferasi tumor, DNA damage, chromosomal instability, dan DDR dapat memengaruhi pengenalan imun serta respons terhadap imunoterapi (Marcut *et al.*, 2025). DNA damage response dapat berinteraksi dengan immune signaling melalui akumulasi DNA sitosolik, perubahan antigen presentation, dan regulasi faktor inflamasi tertentu (Marcut *et al.*, 2025; Liu *et al.*, 2025). Dalam tumor microenvironment, sel imun seperti tumor-associated macrophages, regulatory T cells, dendritic cells, dan plasma cells dapat berkontribusi pada proliferasi, resistensi, atau penghindaran imun oleh tumor (Weng *et al.*, 2025). Single-cell sequencing telah membantu mengungkap komposisi dan interaksi sel imun dalam tumor microenvironment yang sebelumnya sulit dianalisis secara

rinci (Weng *et al*., 2025). Dengan demikian, terapi siklus sel masa depan perlu mempertimbangkan efeknya terhadap sistem imun dan bukan hanya efek langsung pada proliferasi sel tumor.



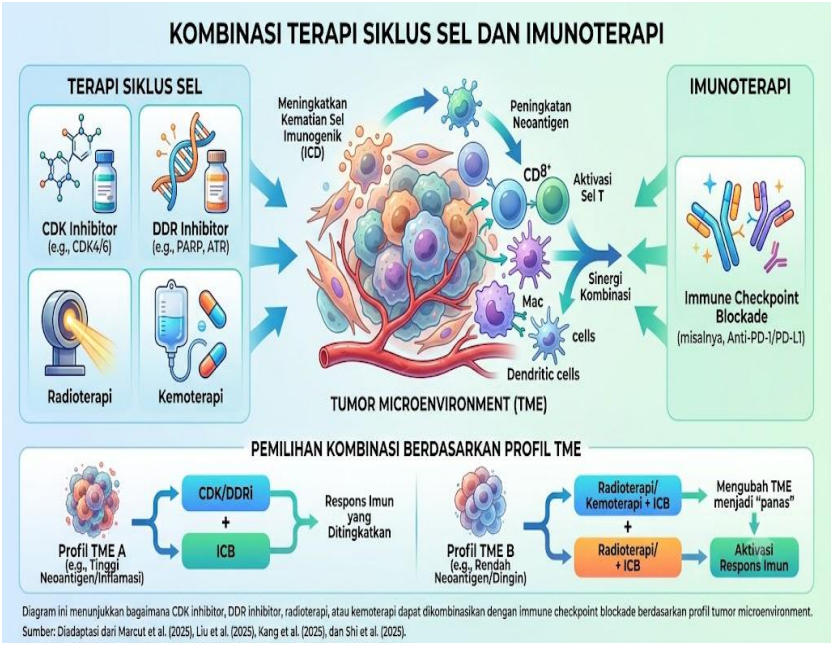
Gambar 9. 13 Hubungan Siklus Sel, DNA Damage, dan Imunologi Tumor

Sumber: Diadaptasi dari Marcut *et al*. (2025), Liu *et al*. (2025), dan Weng *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan bahwa DNA damage, chromosomal instability, dan terapi siklus sel dapat memengaruhi antigen presentation, inflamasi, immune checkpoint, dan komposisi tumor microenvironment.

Kombinasi DDR inhibitor atau CDK inhibitor dengan imunoterapi menjadi bidang yang berkembang karena beberapa terapi siklus sel dapat mengubah imunogenisitas tumor atau komposisi sel imun (Marcut *et al*., 2025; Liu *et al*., 2025). Organoid dan model ko-kultur dapat membantu mengevaluasi respons imun terhadap tumor dalam kondisi yang lebih mendekati jaringan pasien (Kang *et al*., 2025). Spatial transcriptomics juga dapat menunjukkan apakah sel proliferatif berada dekat dengan sel imun efektor atau justru berada pada area imun-supresif (Shi *et al*., 2025). Informasi ini penting karena keberhasilan imunoterapi sering bergantung pada interaksi spasial antara sel tumor, sel imun, dan stroma (Shi *et al*., 2025; Weng *et al*., 2025). Oleh karena itu, integrasi siklus sel dan imunologi tumor

dapat membuka strategi kombinasi baru yang menargetkan proliferasi sekaligus meningkatkan pengawasan imun.



Gambar 9. 14 Kombinasi Terapi Siklus Sel dan Imunoterapi
Sumber: Diadaptasi dari Marcut *et al*. (2025), Liu *et al*. (2025), Kang *et al*. (2025), dan Shi *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan bagaimana CDK inhibitor, DDR inhibitor, radioterapi, atau kemoterapi dapat dikombinasikan dengan immune checkpoint blockade berdasarkan profil tumor microenvironment.

9.8 Tantangan Etik, Translasi, dan Reproduksibilitas Penelitian Siklus Sel

Penelitian siklus sel modern menghasilkan data besar dari single-cell, spatial, organoid, imaging, dan multi-omics, sehingga tantangan reproduksibilitas menjadi semakin penting (Bica *et al*., 2025; Shi *et al*., 2025). Variasi protokol, kualitas sampel, metode normalisasi, algoritma klasifikasi fase siklus sel, dan interpretasi data dapat menghasilkan kesimpulan yang berbeda antarstudi (Bica *et al*., 2025).

Penelitian organoid juga menghadapi tantangan seperti pemeliharaan stabilitas genetik, representasi mikroenvironment, dan standardisasi kondisi kultur (Xin-Yi *et al*., 2025). Dalam AI dan sistem biologi, bias data pelatihan, overfitting, dan kurangnya validasi prospektif dapat membatasi penerapan klinis model prediktif (Silva-Sousa *et al*., 2025). Oleh karena itu, arah masa depan penelitian siklus sel memerlukan standar metodologis, pelaporan transparan, validasi independen, dan integrasi data lintas platform.



Gambar ini menunjukkan tantangan standardisasi data single-cell, spatial transcriptomics, organoid, AI, validasi biomarker, etika data, dan penerapan klinis.
Sumber: Diadaptasi dari Bica et al. (2025), Shi et al. (2025), Xin-Yi et al. (2025), dan Silva-Sousa et al. (2025).

Gambar 9. 15 Tantangan Translasi Penelitian Siklus Sel Modern
Sumber: Diadaptasi dari Bica *et al*. (2025), Shi *et al*. (2025), Xin-Yi *et al*. (2025), dan Silva-Sousa *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan tantangan standardisasi data single-cell, spatial transcriptomics, organoid, AI, validasi biomarker, etika data, dan penerapan klinis.

Aspek etik juga penting karena penggunaan data genomik, model prediksi AI, dan organoid pasien berkaitan dengan privasi, persetujuan, representasi populasi, dan keadilan akses terapi (Silva-Sousa *et al*., 2025). Model AI yang dikembangkan dari populasi terbatas dapat menghasilkan prediksi yang kurang akurat pada kelompok pasien lain jika tidak divalidasi secara luas (Silva-Sousa *et al*., 2025). Organoid pasien dapat membantu personalisasi terapi, tetapi penggunaannya memerlukan pengaturan etis mengenai biobanking, kepemilikan sampel, dan penggunaan data klinis (Xin-Yi *et al*., 2025). Dalam terapi kanker presisi, biomarker yang mahal atau

sulit diakses dapat memperbesar kesenjangan layanan bila tidak diintegrasikan dengan kebijakan kesehatan yang adil (Passaro *et al*., 2024). Dengan demikian, masa depan studi siklus sel harus menggabungkan kemajuan teknologi dengan prinsip etika, aksesibilitas, dan validasi klinis yang kuat.



Gambar 9. 16 Prinsip Translasi Bertanggung Jawab Dalam Riset Siklus Sel

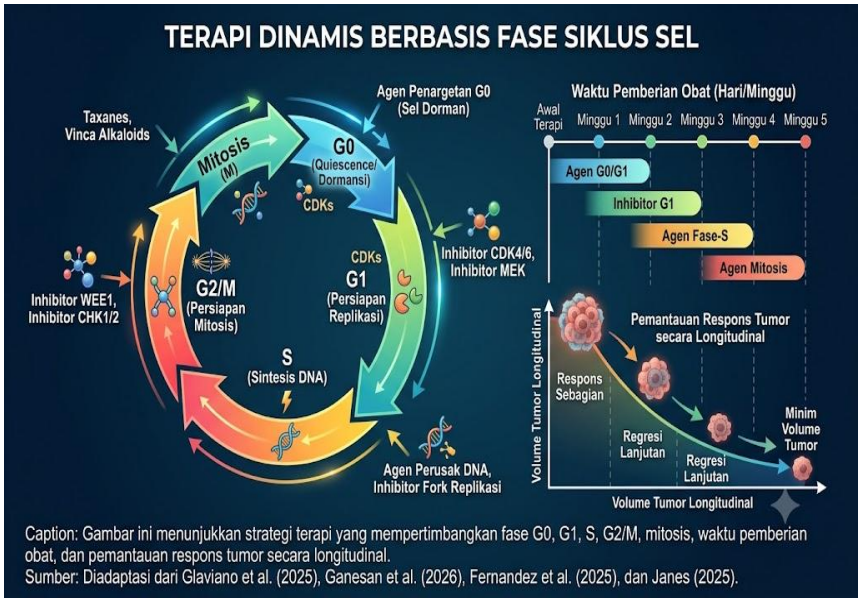
Sumber: Diadaptasi dari Silva-Sousa *et al*. (2025), Passaro *et al*. (2024), dan Xin-Yi *et al*. (2025).

Gambar ini merangkum validasi eksperimental, validasi klinis, perlindungan data pasien, standardisasi metode, akses terapi, dan evaluasi manfaat-risiko.

9.9 Arah Masa Depan: Dari Fase Siklus Sel ke Terapi Dinamis Berbasis Waktu

Terapi kanker masa depan kemungkinan akan bergerak dari pendekatan statis menuju pendekatan dinamis yang mempertimbangkan waktu, fase siklus sel, urutan obat, dan perubahan status tumor selama terapi (Glaviano *et al*., 2025; Ganesan *et al*., 2026). Karena sel tumor dalam satu massa dapat berada pada fase berbeda, terapi tunggal yang menargetkan satu fase mungkin tidak cukup untuk mengeradikasi seluruh populasi tumor (Ganesan *et al*., 2026). Strategi masa depan dapat mencakup sinkronisasi fase,

kombinasi obat fase-spesifik, penargetan sel quiescent, dan pemantauan perubahan siklus sel secara longitudinal (Ganesan *et al*., 2026; Fernandez *et al*., 2025). Pendekatan ini memerlukan biomarker dinamis dan model prediktif yang dapat memperkirakan kapan sel tumor menjadi paling rentan terhadap terapi tertentu (Silva-Sousa *et al*., 2025; Janes, 2025). Oleh karena itu, konsep fase siklus sel akan semakin penting dalam perancangan terapi berbasis waktu dan adaptasi respons pasien.



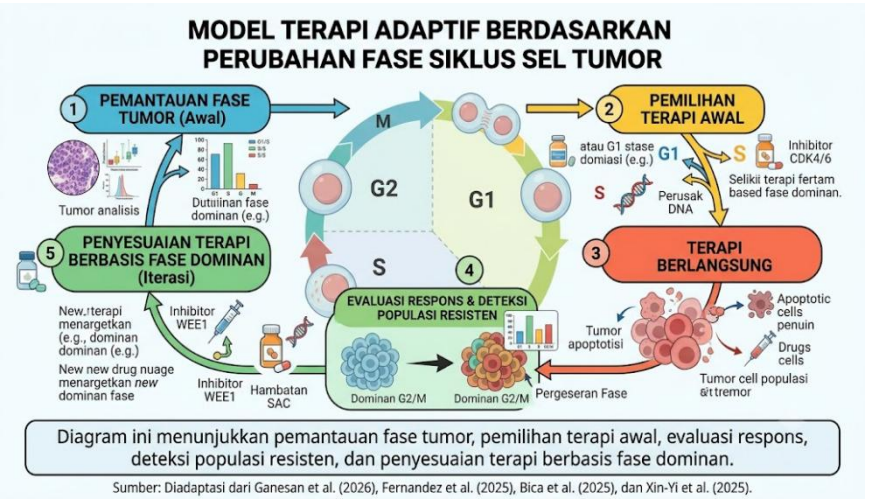
Caption: Gambar ini menunjukkan strategi terapi yang mempertimbangkan fase G0, G1, S, G2/M, mitosis, waktu pemberian obat, dan pemantauan respons tumor secara longitudinal.
Sumber: Diadaptasi dari Glaviano et al. (2025), Ganesan et al. (2026), Fernandez et al. (2025), dan Janes (2025).

Gambar 9. 17 Terapi Dinamis Berbasis Fase Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Glaviano *et al*. (2025), Ganesan *et al*. (2026), Fernandez *et al*. (2025), dan Janes (2025)

Gambar ini menunjukkan strategi terapi yang mempertimbangkan fase G0, G1, S, G2/M, mitosis, waktu pemberian obat, dan pemantauan respons tumor secara longitudinal.

Pendekatan dinamis juga dapat diterapkan pada kombinasi terapi yang menargetkan sel proliferatif dan quiescent secara bergantian (Fernandez *et al*., 2025; Ganesan *et al*., 2026). Sel proliferatif dapat ditargetkan dengan CDK inhibitor, antimitotik, atau DDR inhibitor, sedangkan sel quiescent atau dorman memerlukan strategi yang mempertahankan dormansi, memaksa re-entry ke siklus, atau menargetkan mekanisme survival non-proliferatif

(Fernandez *et al*., 2025). Teknologi single-cell dan spatial dapat membantu mengevaluasi apakah terapi berhasil mengurangi populasi proliferatif sekaligus mencegah ekspansi populasi dorman resisten (Bica *et al*., 2025; Shi *et al*., 2025). Organoid pasien dapat digunakan untuk menguji urutan dan kombinasi terapi sebelum diterapkan secara klinis (Xin-Yi *et al*., 2025). Dengan demikian, masa depan terapi berbasis siklus sel akan menuntut desain adaptif yang merespons perubahan biologis tumor dari waktu ke waktu.



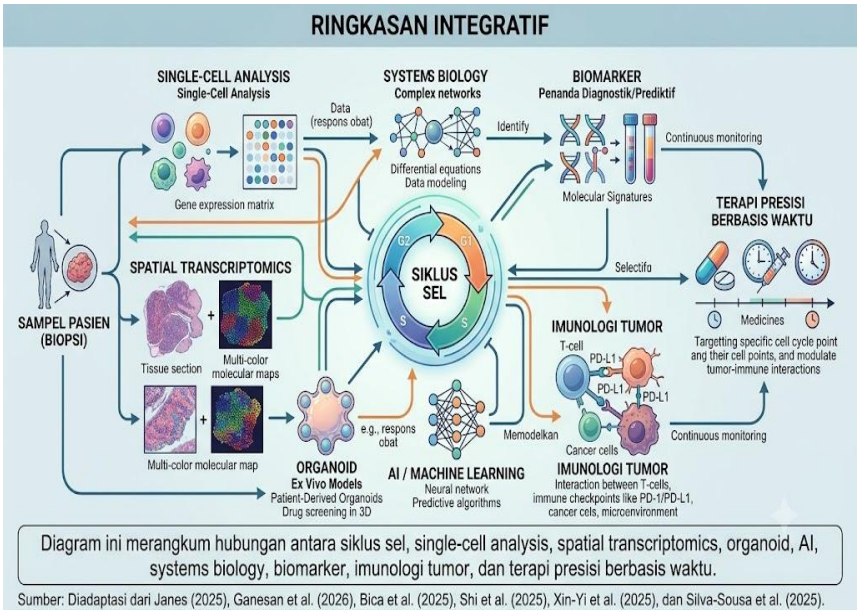
Gambar 9. 18 Model Terapi Adaptif Berdasarkan Perubahan Fase Siklus Sel Tumor

Sumber: Diadaptasi dari Ganesan *et al*. (2026), Fernandez *et al*. (2025), Bica *et al*. (2025), dan Xin-Yi *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan pemantauan fase tumor, pemilihan terapi awal, evaluasi respons, deteksi populasi resisten, dan penyesuaian terapi berbasis fase dominan.

Bab ini menegaskan bahwa penelitian siklus sel masa depan bergerak menuju pendekatan integratif yang menggabungkan heterogenitas sel tunggal, konteks spasial, organoid, biomarker, AI, systems biology, dan terapi presisi (Janes, 2025; Silva-Sousa *et al*., 2025). Siklus sel harus dipahami sebagai sistem dinamis yang berbeda antar sel, antarwilayah tumor, antarstatus stem cell, dan antarrespons terapi (Ganesan *et al*., 2026; Shi *et al*., 2025). Single-cell dan spatial transcriptomics membantu memetakan keadaan proliferatif,

quiescent, resisten, dan imunologis dalam tumor dengan resolusi tinggi (Bica *et al*., 2025; Shi *et al*., 2025). Organoid memberi platform eksperimental untuk menguji respons terapi berbasis siklus sel dalam model yang lebih menyerupai jaringan pasien (Xin-Yi *et al*., 2025). Dengan demikian, pemahaman siklus sel masa depan tidak hanya menjelaskan bagaimana sel membelah, tetapi juga bagaimana sel memilih nasib, beradaptasi, bertahan, dan merespons terapi dalam konteks organisme dan penyakit.



Gambar 9. 19 Ringkasan Integratif
Sumber: Diadaptasi dari Janes (2025), Ganesan *et al*. (2026), Bica *et al*. (2025), Shi *et al*. (2025), Xin-Yi *et al*. (2025), dan Silva-Sousa *et al*. (2025).

Gambar ini merangkum hubungan antara siklus sel, single-cell analysis, spatial transcriptomics, organoid, AI, systems biology, biomarker, imunologi tumor, dan terapi presisi berbasis waktu.

DAFTAR PUSTAKA

Bica, C., *et al*. (2025). Tumor heterogeneity assessment using single-cell RNA sequencing: Applications and perspectives. *Frontiers in Immunology*.

Chang, C. H., *et al*. (2025). Tumor organoids: A review of culture methods, applications, and clinical translation. *Tzu Chi Medical Journal*.

Fernandez, B., *et al*. (2025). Single-cell RNA sequencing reveals a quiescence–senescence continuum. *Nature Communications*.

Ganesan, I. P., *et al*. (2026). Addressing the heterogeneity of the cancer cell cycle. *Cancers*.

Glaviano, A., *et al*. (2025). Cell cycle dysregulation in cancer. *Pharmacological Reviews*.

Janes, K. A. (2025). Systems biology of the cancer cell. *Annual Review of Biomedical Engineering*.

Kang, X., *et al*. (2025). Organoid: A promising solution to current challenges in cancer immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy / related journal*.

Marcut, L., *et al*. (2025). Targeting DNA damage response and immune crosstalk in cancer: Mechanistic insights and therapeutic opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*.

Mokhtari, R. B., *et al*. (2025). A comprehensive oncological biomarker framework. *Biomolecules*.

Passaro, A., *et al*. (2024). Cancer biomarkers: Emerging trends and clinical implications for personalized treatment. *Cell*.

Shi, W., *et al*. (2025). Single-cell and spatial transcriptomics integration in tumor microenvironment research. *Frontiers in Immunology*.

Silva-Sousa, T., *et al*. (2025). Artificial intelligence and systems biology analysis in stem cell therapy and cancer research. *Journal article/review*.

Weng, J., *et al*. (2025). Single-cell insights into tumor microenvironment remodeling and therapeutic resistance. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*.

Wiley, H. S., *et al*. (2025). A roadmap for the future of systems biology in cancer research. *Cancer Research*.

Wu, Y., *et al*. (2025). Single-cell and spatial transcriptomic profiling reveals distinct tumor microenvironment dynamics. *Communications Biology*.

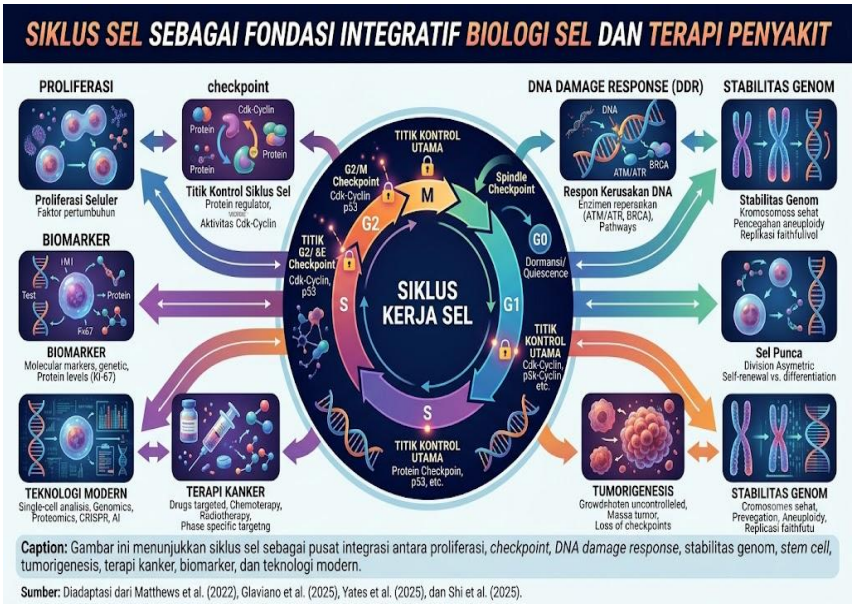
Xin-Yi, J., *et al*. (2025). Organoids in cancer therapies: A comprehensive review. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*.

BAB 10

SINTESIS AKHIR, IMPLIKASI ILMIAH, DAN PROSPEK PENGEMBANGAN KAJIAN SIKLUS SEL

10.1 Pendahuluan: Siklus Sel sebagai Fondasi Biologi Sel, Patologi, dan Terapi

Siklus sel merupakan konsep sentral dalam biologi karena menjelaskan bagaimana sel bertumbuh, menggandakan materi genetik, membagi kromosom, dan menghasilkan sel anak yang mempertahankan kesinambungan kehidupan seluler (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Pada bab-bab sebelumnya, siklus sel telah dibahas mulai dari perbedaan eukariot dan prokariot, fase resting, interfase, pembelahan lanjut, checkpoint, tumorigenesis, stem cell, target terapi kanker, hingga teknologi modern untuk memahami dinamika siklus sel (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025). Sintesis akhir ini menegaskan bahwa siklus sel bukan sekadar rangkaian fase linier, tetapi jaringan regulasi molekuler yang menghubungkan proliferasi, stabilitas genom, respons kerusakan DNA, diferensiasi, penuaan, regenerasi, dan penyakit kanker (Glaviano *et al*., 2025; Yates *et al*., 2025). Pemahaman modern tentang siklus sel menjadi semakin penting karena gangguan checkpoint, stres replikasi, dan kesalahan segregasi kromosom dapat menghasilkan instabilitas genom yang berkaitan erat dengan kanker dan peluang terapi presisi (Glaviano *et al*., 2025; Yates *et al*., 2025). Dengan demikian, Bab 10 berfungsi sebagai penutup konseptual yang menyatukan seluruh pembahasan menjadi kerangka ilmiah, klinis, dan translasi yang utuh.



Gambar 10. 1 Siklus Sel Sebagai Fondasi Integratif Biologi Sel dan Terapi Penyakit

Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Glaviano *et al*. (2025), Yates *et al*. (2025), dan Shi *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan siklus sel sebagai pusat integrasi antara proliferasi, checkpoint, DNA damage response, stabilitas genom, stem cell, tumorigenesis, terapi kanker, biomarker, dan teknologi modern.

Pada perspektif biomedis, siklus sel menjadi dasar untuk memahami mengapa sel normal dapat mempertahankan homeostasis jaringan, sedangkan sel tumor dapat lolos dari kontrol proliferasi dan mengembangkan ketergantungan terhadap jalur checkpoint tertentu (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025). Glaviano *et al*. (2025) menekankan bahwa checkpoint signaling pada sel kanker membuka peluang terapeutik karena beberapa jalur checkpoint tetap dipertahankan sebagai mekanisme survival tumor. Yates *et al*. (2025) menjelaskan bahwa checkpoint kerusakan DNA dan stres replikasi berfungsi menahan progresi siklus sel saat DNA rusak atau replikasi terhenti agar sel memiliki waktu untuk melakukan koreksi. Jika checkpoint gagal, sel dapat mengalami instabilitas genom, mutasi, atau kematian sel, dan kondisi ini menjadi dasar penting bagi pemahaman patologi kanker (Yates *et al*., 2025). Oleh karena itu,

kesimpulan utama buku ini adalah bahwa penguasaan konsep siklus sel diperlukan tidak hanya untuk biologi dasar, tetapi juga untuk memahami penyakit, regenerasi, dan desain terapi masa depan.

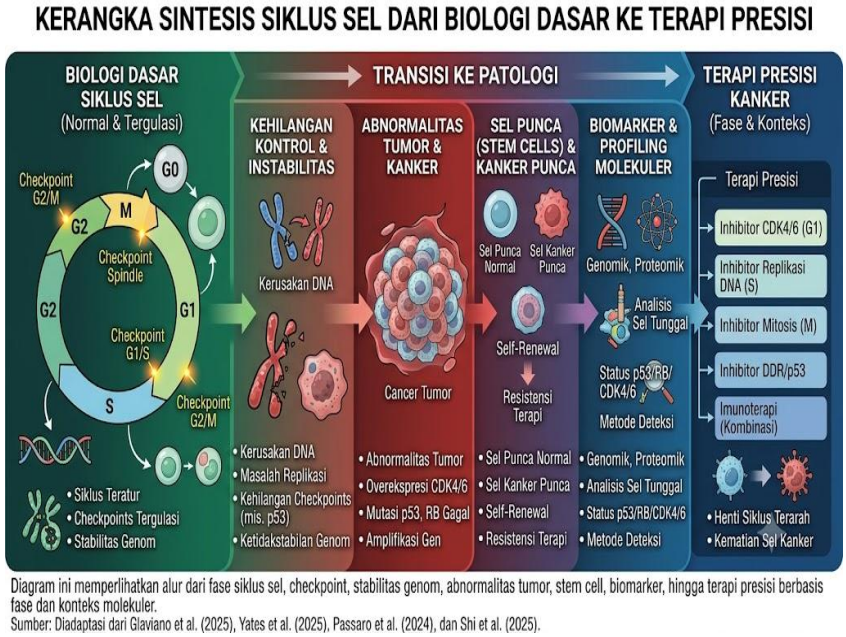


Diagram ini memperlihatkan alur dari fase siklus sel, checkpoint, stabilitas genom, abnormalitas tumor, stem cell, biomarker, hingga terapi presisi berbasis fase dan konteks molekuler.
Sumber: Diadaptasi dari Glaviano et al. (2025), Yates et al. (2025), Passaro et al. (2024), dan Shi et al. (2025).

Gambar 10. 2 Kerangka Sintesis Siklus Sel dari Biologi Dasar Ke Terapi Presisi
Sumber: Diadaptasi dari Glaviano *et al*. (2025), Yates *et al*. (2025), Passaro *et al*. (2024), dan Shi *et al*. (2025).

Gambar ini memperlihatkan alur dari fase siklus sel, checkpoint, stabilitas genom, abnormalitas tumor, stem cell, biomarker, hingga terapi presisi berbasis fase dan konteks molekuler.

10.2 Sintesis Fase Siklus Sel: Dari G0 hingga Pembelahan Sel

Fase G0, G1, S, G2, dan M menggambarkan keadaan biologis yang berbeda, tetapi seluruh fase tersebut saling terhubung melalui regulasi molekuler yang menjaga urutan dan kualitas pembelahan sel (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Fase G0 berhubungan dengan keadaan non-proliferatif seperti quiescence, fase G1 berperan

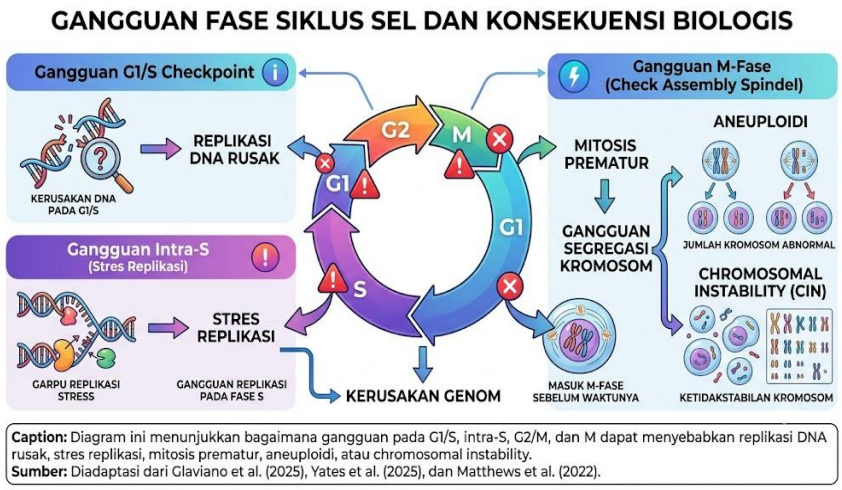
sebagai titik keputusan sebelum replikasi, fase S menjadi tahap duplikasi genom, fase G2 menjadi tahap pemeriksaan akhir sebelum mitosis, dan fase M menjalankan pembagian kromosom serta sitoplasma (Matthews *et al*., 2022). Dalam konteks normal, setiap fase memiliki peran protektif agar sel tidak membelah sebelum siap secara metabolik, genetik, dan struktural (Yates *et al*., 2025). Dalam konteks patologis, gangguan fase tertentu dapat menghasilkan proliferasi abnormal, stres replikasi, kegagalan checkpoint, atau kesalahan pembelahan yang mempercepat tumorigenesis (Glaviano *et al*., 2025). Oleh karena itu, fase siklus sel harus dipahami sebagai sistem berlapis yang mengintegrasikan pertumbuhan, replikasi, kontrol kualitas, dan pembagian sel.



Gambar 10. 3 Sintesis fase G0, G1, S, G2, dan M
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Yates *et al*. (2025), dan Glaviano *et al*. (2025).

Gambar ini merangkum fungsi utama setiap fase, yaitu G0 sebagai quiescence, G1 sebagai keputusan proliferasi, S sebagai replikasi DNA, G2 sebagai pemeriksaan pra-mitosis, dan M sebagai pembelahan kromosom serta sitoplasma.

Dalam sel eukariotik, keteraturan fase siklus sel sangat bergantung pada pengendalian CDK, cyclin, checkpoint, degradasi protein regulator, serta jalur DNA damage response (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Pada kanker, sel sering tidak kehilangan semua mekanisme pengawasan, tetapi justru menunjukkan kombinasi antara kerusakan kontrol tertentu dan ketergantungan kompensatorik terhadap checkpoint lain (Glaviano *et al*., 2025). Glaviano *et al*. (2025) mencatat bahwa checkpoint stres replikasi dan checkpoint mitotik jarang sepenuhnya rusak karena aktivitas yang terlalu abnormal dapat menyebabkan kerusakan ireversibel atau salah segregasi kromosom yang fatal bagi sel kanker. Hal ini menjelaskan mengapa terapi kanker modern dapat menargetkan jalur checkpoint yang masih dipertahankan oleh tumor sebagai mekanisme bertahan hidup (Glaviano *et al*., 2025). Dengan demikian, sintesis fase siklus sel tidak berhenti pada deskripsi struktur fase, tetapi juga mencakup pemahaman tentang kerentanan biologis yang muncul ketika fase-fase tersebut tidak lagi dikendalikan secara normal.



Gambar 10. 4 Gangguan Fase Siklus Sel dan Konsekuensi Biologis
Sumber: Diadaptasi dari Glaviano *et al*. (2025), Yates *et al*. (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menunjukkan bagaimana gangguan pada G1/S, intra-S, G2/M, dan M dapat menyebabkan replikasi DNA rusak, stres replikasi, mitosis prematur, aneuploidi, atau chromosomal instability.

10.3 Checkpoint sebagai Prinsip Pengendali Kualitas Seluler

Checkpoint merupakan prinsip pengendali kualitas dalam siklus sel karena checkpoint memastikan sel tidak melanjutkan fase berikutnya ketika terdapat kerusakan DNA, replikasi belum selesai, atau kromosom belum melekat dengan benar pada spindle (Yates *et al*., 2025; Glaviano *et al*., 2025). Checkpoint kerusakan DNA bekerja melalui jalur sensor, transduser, dan efektor yang menahan progresi siklus sel agar sel memiliki waktu untuk memperbaiki kerusakan (Yates *et al*., 2025). Yates *et al*. (2025) menjelaskan bahwa checkpoint DNA damage dan replication stress merupakan kaskade sinyal yang menahan progresi siklus sel ketika DNA rusak atau replication fork mengalami hambatan. Kegagalan checkpoint dapat menyebabkan instabilitas genom, mutasi, dan penyakit seperti kanker (Yates *et al*., 2025). Dengan demikian, checkpoint dapat dipandang sebagai sistem proteksi yang mencegah informasi genetik rusak diwariskan ke sel anak.



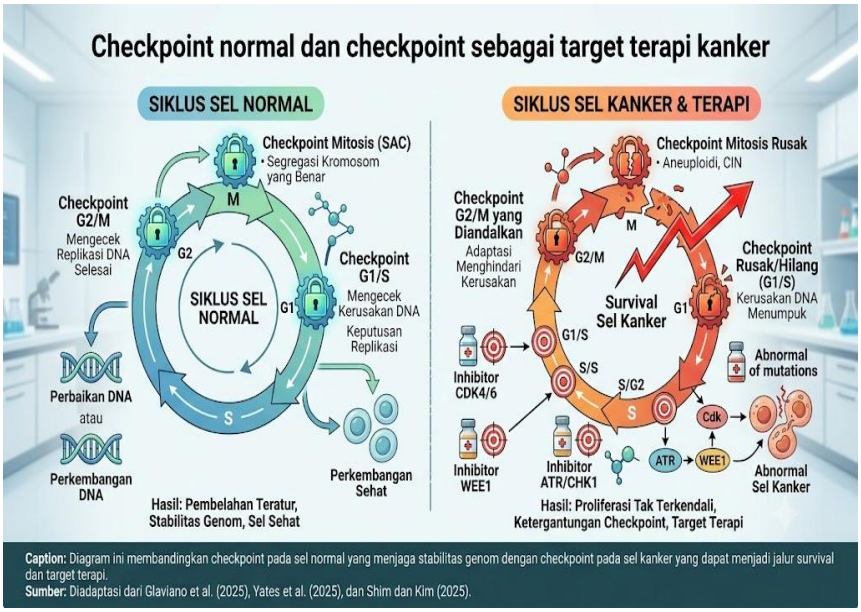
Gambar ini menunjukkan *checkpoint* sebagai sistem sensor–transduser–efektor yang mendeteksi kerusakan, memperkuat sinyal, dan menghasilkan respons berupa arrest, perbaikan, senescence, atau apoptosis.
Sumber: Diadaptasi dari Yates et al. (2025), Matthews et al. (2022), dan Glaviano et al. (2025).

Gambar 10. 5 Checkpoint Sebagai Sistem Pengendali Kualitas Siklus Sel

Sumber: Diadaptasi dari Yates *et al*. (2025), Matthews *et al*. (2022), dan Glaviano *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan checkpoint sebagai sistem sensor–transduser–efektor yang mendeteksi kerusakan, memperkuat sinyal, dan menghasilkan respons berupa arrest, perbaikan, senescence, atau apoptosis.

Checkpoint juga memiliki nilai translasi karena banyak terapi kanker menargetkan kelemahan tumor dalam mempertahankan kontrol checkpoint dan respons kerusakan DNA (Glaviano *et al*., 2025; Yates *et al*., 2025). Komponen checkpoint kerusakan DNA dianggap menarik untuk precision medicine karena jalur tersebut dapat menjadi titik ketergantungan sel kanker yang mengalami stres replikasi tinggi atau defisiensi perbaikan DNA (Yates *et al*., 2025). Spindle assembly checkpoint juga relevan dalam terapi kanker karena gangguan pengawasan mitosis dapat mendorong kesalahan segregasi kromosom yang melampaui toleransi sel tumor (Glaviano *et al*., 2025). Prinsip pentingnya adalah bahwa checkpoint dapat menjadi pelindung genom pada sel normal, tetapi dapat menjadi ketergantungan terapeutik pada sel kanker (Glaviano *et al*., 2025). Oleh karena itu, pemahaman checkpoint memberikan dasar konseptual untuk strategi synthetic lethality, DDR inhibitor, inhibitor WEE1/CHK1/ATR, dan terapi antimitotik.



Gambar 10. 6 Checkpoint Normal dan Checkpoint Sebagai Target Terapi Kanker

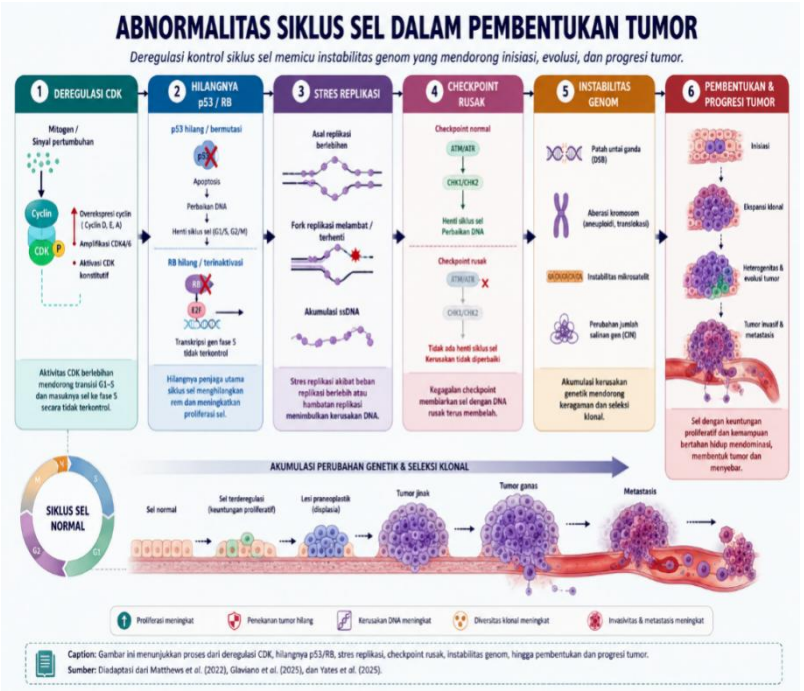
Sumber: Diadaptasi dari Glaviano *et al*. (2025), Yates *et al*. (2025), dan Shim dan Kim (2025).

Gambar ini membandingkan checkpoint pada sel normal yang menjaga stabilitas genom dengan checkpoint pada sel kanker yang dapat menjadi jalur survival dan target terapi.

10.4 Siklus Sel, Tumorigenesis, dan Instabilitas Genom

Tumorigenesis sangat berkaitan dengan abnormalitas siklus sel karena sel tumor memperoleh kemampuan untuk melanjutkan proliferasi meskipun terdapat sinyal kerusakan, kontrol pertumbuhan yang tidak normal, atau checkpoint yang terganggu (Matthews *et al*., 2022; Glaviano *et al*., 2025). Deregulasi siklus sel dapat mencakup aktivasi onkogen, hilangnya tumor suppressor, kerusakan checkpoint, stres replikasi, dan kesalahan segregasi kromosom (Glaviano *et al*., 2025). Glaviano *et al*. (2025) menekankan bahwa pemahaman tentang checkpoint signaling pada sel kanker dapat memberikan peluang terapeutik baru karena beberapa jalur checkpoint menjadi pusat survival tumor. Instabilitas genom dapat

berperan sebagai sumber variasi genetik yang mendukung evolusi tumor dan resistensi terapi (Glaviano *et al*., 2025). Dengan demikian, kanker dapat dipahami sebagai penyakit yang berakar pada kegagalan pengendalian proliferasi dan pewarisan genom.

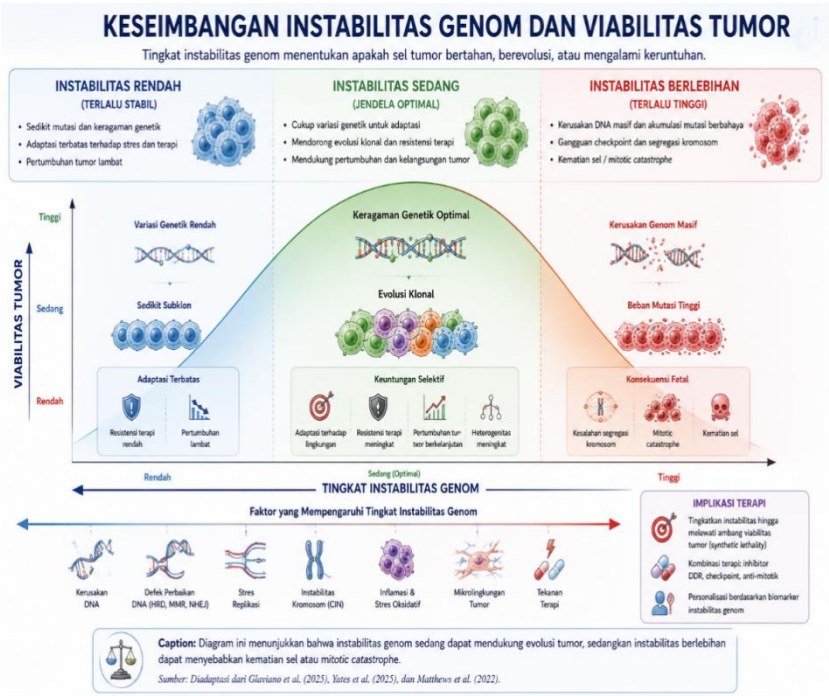


Gambar 10. 7 Abnormalitas Siklus Sel dalam Pembentukan Tumor
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Glaviano *et al*. (2025), dan Yates *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan proses dari deregulasi CDK, hilangnya p53/RB, stres replikasi, checkpoint rusak, instabilitas genom, hingga pembentukan dan progresi tumor.

Instabilitas genom tidak selalu menguntungkan bagi sel tumor karena tingkat kesalahan yang terlalu tinggi dapat menyebabkan kerusakan fatal, mitotic catastrophe, atau hilangnya viabilitas sel (Glaviano *et al*., 2025). Oleh karena itu, sel kanker sering berada pada keseimbangan antara memperoleh variasi genetik yang mendukung adaptasi dan mempertahankan tingkat stabilitas minimum agar tetap hidup (Glaviano *et al*., 2025). Konsep ini penting dalam terapi karena strategi tertentu dapat meningkatkan stres replikasi atau kesalahan mitosis hingga melewati ambang toleransi tumor (Glaviano *et al*.,

2025; Yates *et al*., 2025). Tumor dengan checkpoint tertentu yang masih aktif dapat menjadi rentan terhadap inhibitor yang mengganggu mekanisme kompensatorik tersebut (Yates *et al*., 2025). Dengan demikian, instabilitas genom bukan hanya tanda penyakit, tetapi juga sumber kerentanan terapeutik yang dapat dieksploitasi secara selektif.



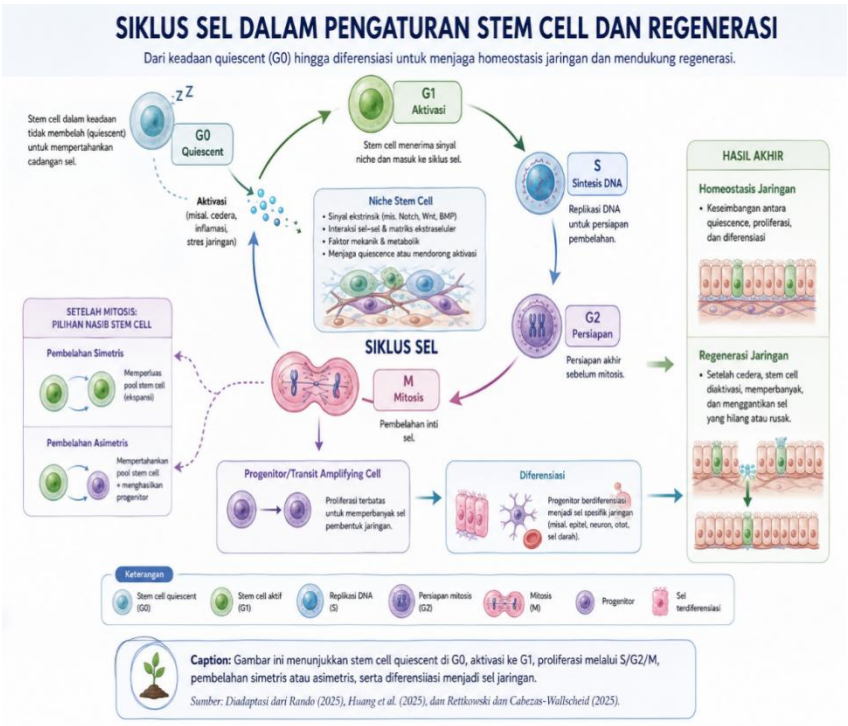
Gambar 10. 8 Keseimbangan Instabilitas Genom dan Viabilitas Tumor

Sumber: Diadaptasi dari Glaviano *et al*. (2025), Yates *et al*. (2025), dan Matthews *et al*. (2022).

Gambar ini menunjukkan bahwa instabilitas genom sedang dapat mendukung evolusi tumor, sedangkan instabilitas berlebihan dapat menyebabkan kematian sel atau mitotic catastrophe.

10.5 Siklus Sel pada Stem Cell dan Regenerasi Jaringan

Siklus sel memiliki peran penting dalam stem cell karena fase G0, G1, S, dan M menentukan keseimbangan antara quiescence, self-renewal, diferensiasi, dan regenerasi jaringan (Rando, 2025; Huang *et al*., 2025). Stem cell dewasa sering mempertahankan kapasitas jangka panjang melalui quiescence, sedangkan stem cell pluripoten dapat memiliki karakter siklus sel yang lebih cepat dan berkaitan dengan pemeliharaan pluripotensi (Huang *et al*., 2025). Pada jaringan dewasa, quiescence melindungi stem cell dari kelelahan proliferatif dan paparan stres replikasi yang terlalu sering (Rando, 2025). Namun, stem cell juga harus mampu keluar dari keadaan quiescent saat jaringan membutuhkan regenerasi atau perbaikan setelah cedera (Rando, 2025). Dengan demikian, fase siklus sel pada stem cell mencerminkan keseimbangan antara proteksi jangka panjang dan respons regeneratif.

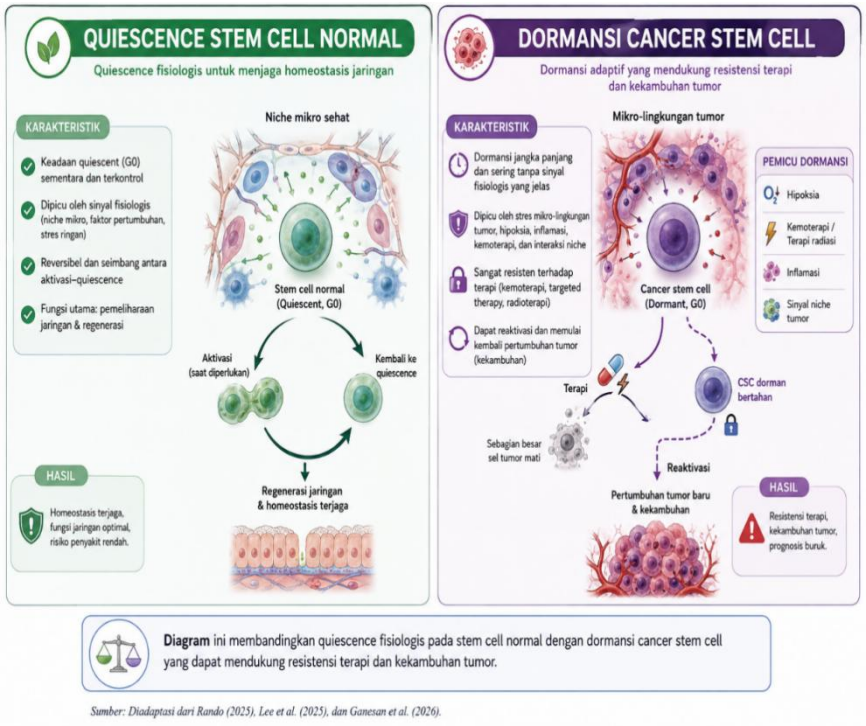


Gambar 10. 9 Siklus sel dalam Pengaturan Stem Cell dan Regenerasi

Sumber: Diadaptasi dari Rando (2025), Huang *et al*. (2025), dan Rettkowski dan Cabezas-Wallscheid (2025).

Gambar ini menunjukkan stem cell quiescent di G0, aktivasi ke G1, proliferasi melalui S/G2/M, pembelahan simetris atau asimetris, serta diferensiasi menjadi sel jaringan.

Hubungan antara siklus sel dan stem cell juga relevan dalam kanker karena cancer stem cells dapat menggunakan keadaan quiescent atau dorman untuk bertahan dari terapi antiproliferatif (Lee *et al*., 2025). Sel kanker yang tidak aktif membelah dapat kurang sensitif terhadap obat yang menargetkan fase S atau mitosis, sehingga sel tersebut dapat menjadi sumber kekambuhan setelah terapi (Lee *et al*., 2025). Konsep ini memperluas pemahaman siklus sel dari proliferasi aktif menuju dinamika populasi yang mencakup dormansi, reaktivasi, dan resistensi terapi (Ganesan *et al*., 2026). Dalam terapi masa depan, strategi yang hanya menargetkan sel proliferatif mungkin tidak cukup jika populasi quiescent atau stem-like tidak ikut dieliminasi (Ganesan *et al*., 2026). Oleh karena itu, studi siklus sel pada stem cell dan cancer stem cell menjadi penting untuk mengembangkan terapi regeneratif yang aman serta terapi kanker yang mencegah relapse.



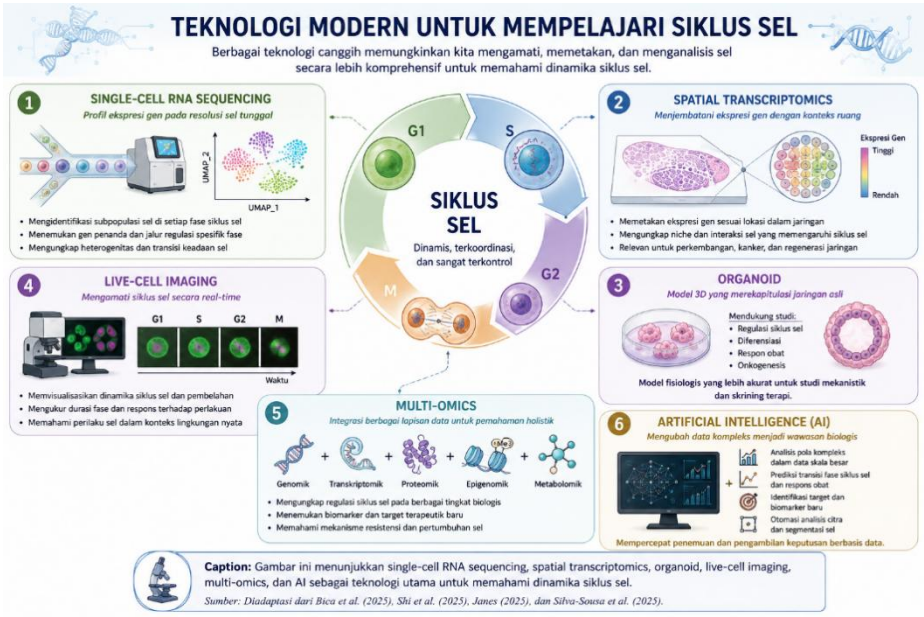
Gambar 10. 10 *Quiescence Stem Cell Normal* dan Dormansi *Cancer Stem Cell*
Sumber: Diadaptasi dari Rando (2025), Lee *et al*. (2025), dan Ganesan *et al*. (2026).

Gambar ini membandingkan quiescence fisiologis pada stem cell normal dengan dormansi cancer stem cell yang dapat mendukung resistensi terapi dan kekambuhan tumor.

10.6 Teknologi Modern dalam Kajian Siklus Sel

Teknologi modern telah mengubah cara peneliti mempelajari siklus sel karena analisis tidak lagi terbatas pada pengamatan populasi rata-rata, tetapi dapat dilakukan pada tingkat sel tunggal dan lokasi spasial jaringan (Bica *et al*., 2025; Shi *et al*., 2025). Single-cell RNA sequencing membantu mengidentifikasi heterogenitas seluler, subpopulasi langka, dan keadaan siklus sel yang berbeda dalam tumor atau jaringan kompleks (Bica *et al*., 2025). Spatial transcriptomics menambahkan informasi lokasi sehingga peneliti dapat memahami

bagaimana lingkungan mikro memengaruhi proliferasi, quiescence, stres replikasi, atau resistensi terapi (Shi *et al*., 2025). Shi *et al*. (2025) menekankan bahwa integrasi single-cell dan spatial transcriptomics dapat mengungkap heterogenitas seluler, interaksi stromal-imun, dan niche spasial yang mendorong progresi tumor serta resistensi terapi. Oleh karena itu, teknologi modern membuat kajian siklus sel menjadi lebih kontekstual, resolutif, dan relevan terhadap kondisi jaringan sebenarnya.

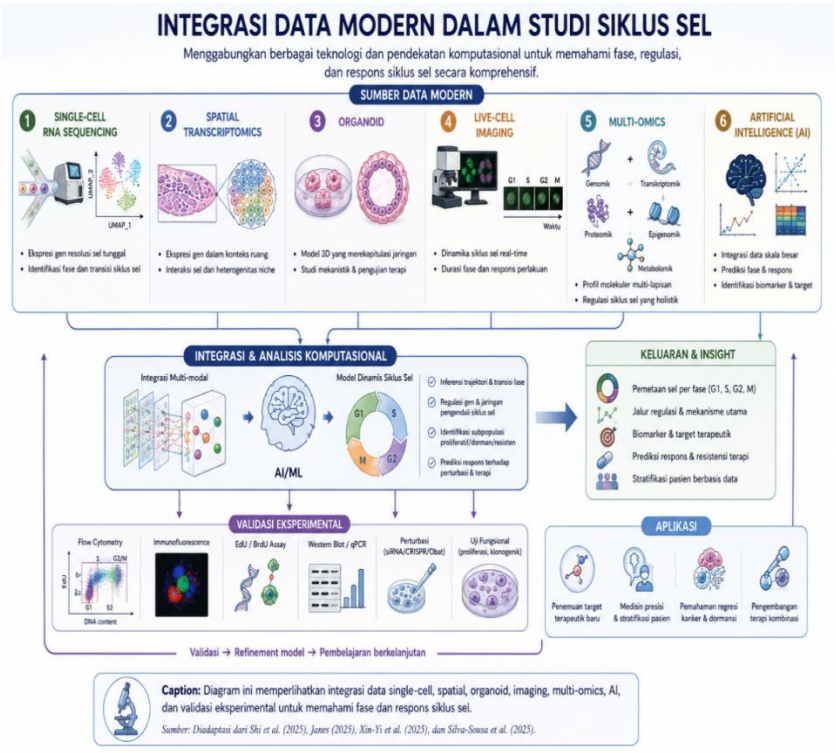


Gambar 10. 11 Teknologi Modern untuk Mempelajari Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Bica *et al*. (2025), Shi *et al*. (2025), Janes (2025), dan Silva-Sousa *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan single-cell RNA sequencing, spatial transcriptomics, organoid, live-cell imaging, multi-omics, dan AI sebagai teknologi utama untuk memahami dinamika siklus sel.

Organoid dan model tiga dimensi juga memperkuat kajian siklus sel karena platform ini dapat mempertahankan sebagian karakteristik jaringan asal dan digunakan untuk menguji respons obat secara lebih fisiologis (Xin-Yi *et al*., 2025). Dalam kanker, organoid pasien dapat digunakan untuk mempelajari heterogenitas tumor, respons terapi, dan kemungkinan resistensi terhadap obat yang menargetkan fase

tertentu (Xin-Yi *et al*., 2025). Artificial intelligence dan systems biology membantu mengintegrasikan data genomik, transkriptomik, proteomik, imaging, dan klinis untuk memprediksi respons terapi serta biomarker potensial (Janes, 2025; Silva-Sousa *et al*., 2025). Namun, model komputasional harus divalidasi secara eksperimental agar prediksi tidak hanya bersifat statistik, tetapi juga bermakna biologis dan klinis (Silva-Sousa *et al*., 2025). Dengan demikian, teknologi modern memperluas studi siklus sel dari observasi fase menjadi pemodelan dinamis berbasis data multi-level.

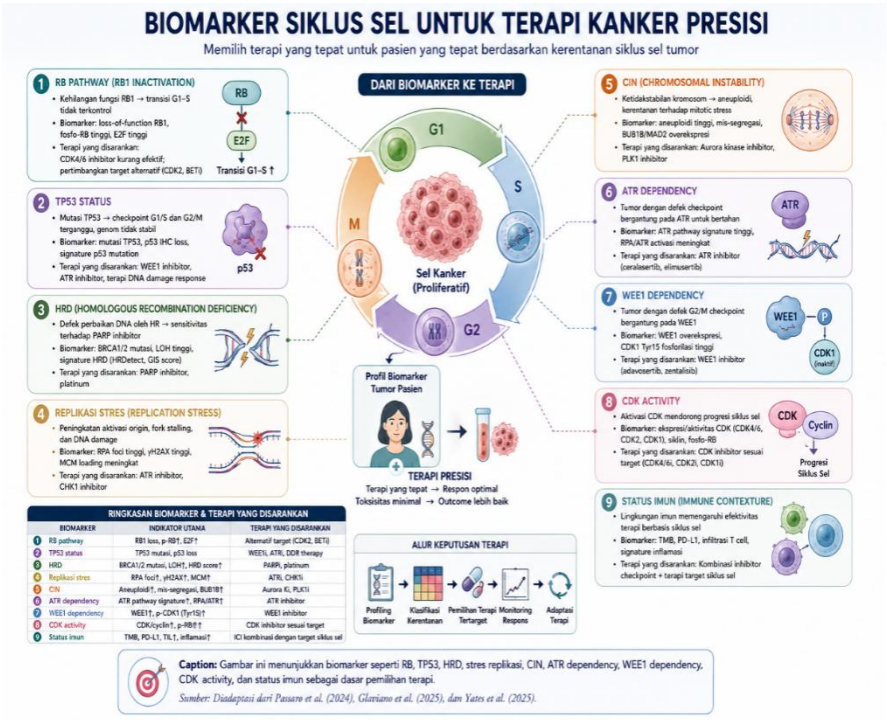


Gambar 10. 12 Integrasi Data Modern dalam Studi Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Shi *et al*. (2025), Janes (2025), Xin-Yi *et al*. (2025), dan Silva-Sousa *et al*. (2025).

Gambar ini memperlihatkan integrasi data single-cell, spatial, organoid, imaging, multi-omics, AI, dan validasi eksperimental untuk memahami fase dan respons siklus sel.

10.7 Implikasi Klinis: Biomarker dan Terapi Presisi

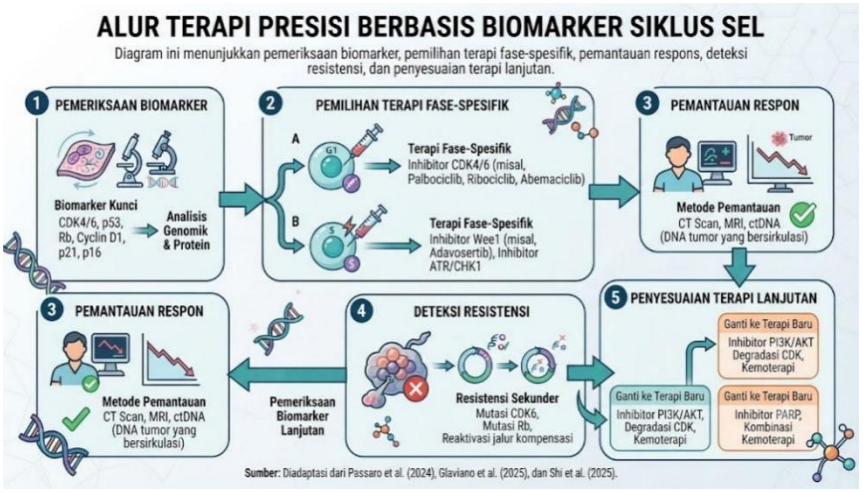
Biomarker menjadi kunci dalam penerapan konsep siklus sel ke terapi kanker karena tumor dengan diagnosis histologis serupa dapat memiliki ketergantungan molekuler yang berbeda (Passaro *et al*., 2024; Glaviano *et al*., 2025). Biomarker kanker dapat membantu pemilihan terapi personal dengan mengidentifikasi perubahan molekuler yang relevan terhadap respons obat, prognosis, dan resistensi terapi (Passaro *et al*., 2024). Dalam konteks siklus sel, biomarker penting mencakup status RB, TP53, homologous recombination deficiency, stres replikasi, chromosomal instability, ekspresi cyclin/CDK, dan ketergantungan checkpoint (Glaviano *et al*., 2025; Yates *et al*., 2025). Passaro *et al*. (2024) menekankan bahwa biomarker telah mengubah manajemen kanker melalui pemilihan terapi yang lebih tepat untuk pasien tertentu. Oleh karena itu, terapi berbasis siklus sel idealnya tidak diberikan secara seragam, tetapi berdasarkan profil molekuler dan keadaan biologis tumor.



Gambar 10. 13 Biomarker Siklus Sel untuk Terapi Kanker Presisi
Sumber: Diadaptasi dari Passaro *et al*. (2024), Glaviano *et al*. (2025), dan Yates *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan biomarker seperti RB, TP53, HRD, stres replikasi, CIN, ATR dependency, WEE1 dependency, CDK activity, dan status imun sebagai dasar pemilihan terapi.

Terapi presisi berbasis siklus sel juga harus mempertimbangkan dinamika tumor selama terapi karena tekanan obat dapat mengubah komposisi klonal, keadaan siklus sel, dan ketergantungan checkpoint (Glaviano *et al*., 2025). Tumor dapat mengembangkan resistensi melalui jalur bypass proliferatif, adaptasi DNA repair, perubahan mikroenvironment, atau pergeseran ke keadaan quiescent (Glaviano *et al*., 2025; Shi *et al*., 2025). Analisis single-cell dan spatial dapat membantu mendeteksi subpopulasi resisten yang mungkin tidak terlihat dalam analisis bulk tumor (Shi *et al*., 2025). Dengan pemantauan biomarker longitudinal, terapi dapat disesuaikan ketika tumor menunjukkan perubahan ketergantungan biologis (Passaro *et al*., 2024). Oleh karena itu, masa depan terapi berbasis siklus sel akan semakin bergantung pada biomarker dinamis, bukan hanya biomarker awal sebelum terapi.

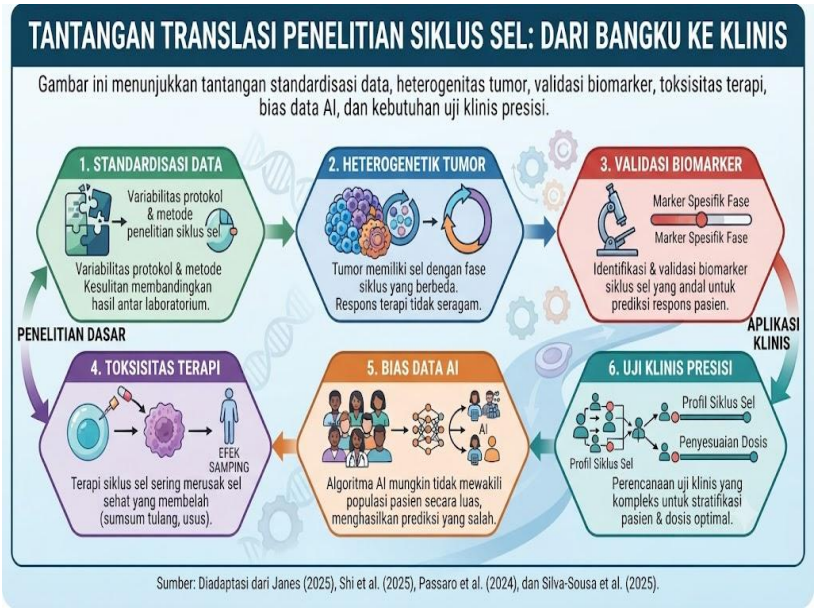


Gambar 10. 14 Alur Terapi Presisi Berbasis Biomarker Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Passaro *et al*. (2024), Glaviano *et al*. (2025), dan Shi *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan pemeriksaan biomarker, pemilihan terapi fase-spesifik, pemantauan respons, deteksi resistensi, dan penyesuaian terapi lanjutan.

10.8 Tantangan Penelitian dan Translasi Siklus Sel

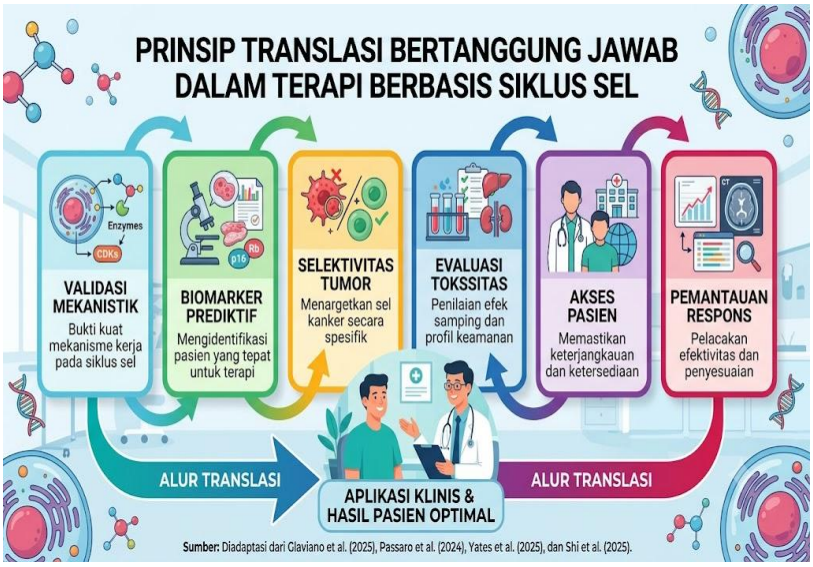
Tantangan utama dalam penelitian siklus sel modern adalah menghubungkan mekanisme molekuler yang sangat rinci dengan kompleksitas jaringan, heterogenitas tumor, dan respons klinis pasien (Janes, 2025; Shi *et al*., 2025). Data single-cell, spatial transcriptomics, multi-omics, dan imaging memberikan resolusi tinggi, tetapi juga menimbulkan tantangan analisis, standardisasi, validasi, dan reproduksibilitas (Shi *et al*., 2025). Shi *et al*. (2025) menunjukkan bahwa integrasi single-cell dan spatial transcriptomics membutuhkan strategi komputasional seperti deconvolution, mapping, dan interpretasi komunikasi sel-sel yang kompleks. Dalam praktik klinis, tidak semua biomarker yang tampak menjanjikan dalam studi eksploratif dapat langsung diterapkan tanpa validasi prospektif (Passaro *et al*., 2024). Oleh karena itu, translasi riset siklus sel memerlukan standardisasi metodologi, validasi biologis, dan uji klinis berbasis biomarker yang kuat.



Gambar 10. 15 Tantangan Translasi Penelitian Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Janes (2025), Shi *et al*. (2025), Passaro *et al*. (2024), dan Silva-Sousa *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan tantangan standardisasi data, heterogenitas tumor, validasi biomarker, toksisitas terapi, bias data AI, dan kebutuhan uji klinis presisi.

Tantangan lain adalah memastikan bahwa terapi yang menargetkan siklus sel memiliki selektivitas tumor yang memadai karena banyak regulator siklus sel juga dibutuhkan oleh jaringan normal yang aktif membelah (Glaviano *et al*., 2025). Obat yang menargetkan checkpoint atau replikasi DNA dapat meningkatkan toksisitas apabila tidak diarahkan pada tumor dengan ketergantungan spesifik (Glaviano *et al*., 2025; Yates *et al*., 2025). Dalam konteks precision oncology, akses terhadap pemeriksaan biomarker juga menjadi isu penting karena terapi berbasis molekuler dapat memperbesar kesenjangan layanan jika tidak tersedia secara merata (Passaro *et al*., 2024). Oleh karena itu, pengembangan terapi siklus sel harus mempertimbangkan efektivitas, toksisitas, biomarker, aksesibilitas, dan etika penggunaan data molekuler pasien (Passaro *et al*., 2024). Dengan demikian, keberhasilan translasi konsep siklus sel memerlukan kolaborasi antara biologi dasar, klinik, bioinformatika, regulasi, dan kebijakan kesehatan.



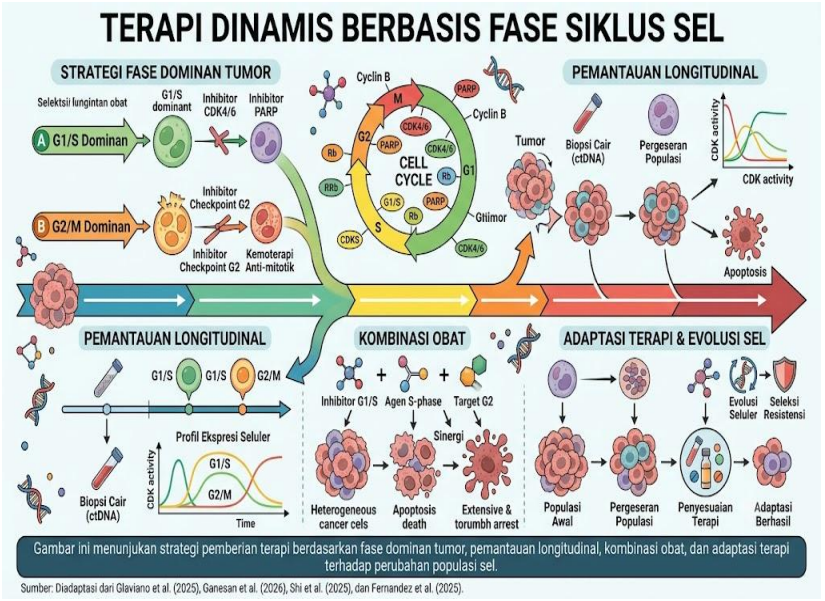
Gambar 10. 16 Prinsip Translasi Bertanggung Jawab dalam Terapi Berbasis Siklus Sel

Sumber: Diadaptasi dari Glaviano *et al*. (2025), Passaro *et al*. (2024), Yates *et al*. (2025), dan Shi *et al*. (2025).

Gambar ini merangkum validasi mekanistik, biomarker prediktif, selektivitas tumor, evaluasi toksisitas, akses pasien, dan pemantauan respons sebagai syarat translasi terapi.

10.9 Prospek Masa Depan: Terapi Dinamis Berbasis Waktu dan Fase

Prospek masa depan kajian siklus sel mengarah pada terapi dinamis yang mempertimbangkan fase sel, waktu pemberian obat, urutan terapi, heterogenitas tumor, dan perubahan respons selama pengobatan (Glaviano *et al*., 2025; Ganesan *et al*., 2026). Tumor tidak tersusun dari populasi homogen, sehingga satu terapi fase-spesifik mungkin hanya menargetkan sebagian sel yang sedang berada pada fase rentan (Ganesan *et al*., 2026). Dengan single-cell analysis, spatial profiling, dan biomarker longitudinal, klinisi dapat lebih memahami perubahan komposisi fase siklus sel selama terapi (Shi *et al*., 2025). Strategi masa depan dapat mencakup kombinasi obat yang menargetkan sel proliferatif, sel quiescent, checkpoint kompensatorik, dan lingkungan mikro tumor (Glaviano *et al*., 2025; Shi *et al*., 2025). Oleh karena itu, pendekatan berbasis waktu dan fase dapat menjadi langkah berikutnya dalam terapi kanker presisi.



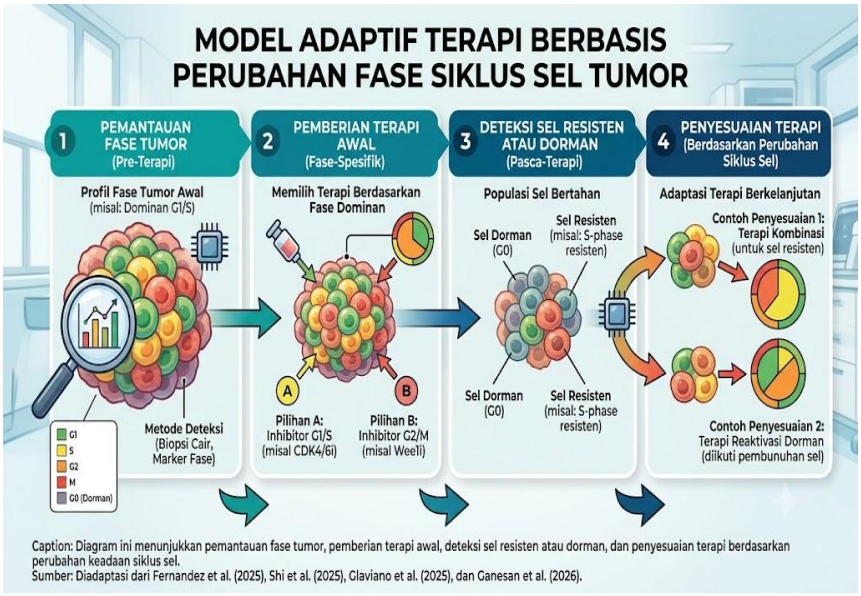
Gambar 10. 17 Terapi Dinamis Berbasis Fase Siklus Sel

Sumber: Diadaptasi dari Glaviano *et al*. (2025), Ganesan *et al*. (2026), Shi *et al*. (2025), dan Fernandez *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan strategi pemberian terapi berdasarkan fase dominan tumor, pemantauan longitudinal, kombinasi obat, dan adaptasi terapi terhadap perubahan populasi sel.

Pendekatan dinamis juga dapat digunakan untuk mengatasi resistensi karena sel tumor dapat berpindah dari keadaan proliferatif menuju quiescent atau senescence-like state setelah tekanan terapi (Fernandez *et al*., 2025). Fernandez *et al*. (2025) menunjukkan adanya kontinum quiescence–senescence, sehingga status sel tidak selalu dapat dipahami sebagai kategori kaku. Dalam praktik terapi, hal ini berarti sel yang tampak berhenti membelah mungkin masih memiliki potensi re-entry atau kontribusi terhadap kekambuhan jika keadaan tersebut reversibel (Fernandez *et al*., 2025). Oleh karena itu, strategi terapi tidak hanya perlu menghentikan proliferasi, tetapi juga memahami apakah sel yang tersisa benar-benar dieliminasi, menjadi senescent stabil, atau hanya masuk dormansi sementara (Fernandez *et al*., 2025). Dengan demikian, masa depan terapi siklus sel akan

sangat bergantung pada kemampuan memetakan dinamika nasib sel secara real-time atau longitudinal.



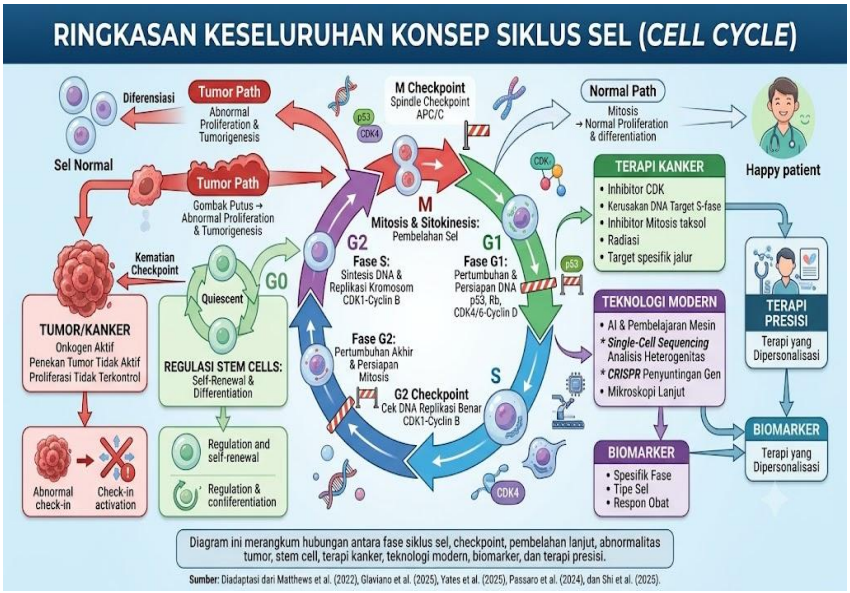
Gambar 10. 18 Model Adaptif Terapi Berdasarkan Perubahan Fase Siklus Sel

Sumber: Diadaptasi dari Fernandez *et al*. (2025), Shi *et al*. (2025), Glaviano *et al*. (2025), dan Ganesan *et al*. (2026).

Gambar ini menunjukkan pemantauan fase tumor, pemberian terapi awal, deteksi sel resisten atau dorman, dan penyesuaian terapi berdasarkan perubahan keadaan siklus sel.

Kesimpulan utama dari seluruh pembahasan adalah bahwa siklus sel merupakan sistem regulasi biologis yang menentukan keberlanjutan hidup sel, stabilitas genom, regenerasi jaringan, serta perkembangan penyakit ketika regulasinya terganggu (Matthews *et al*., 2022; Yates *et al*., 2025). Pada kondisi normal, siklus sel menjaga agar pertumbuhan, replikasi DNA, pembelahan kromosom, dan sitokinesis berlangsung secara akurat dan berurutan (Yates *et al*., 2025). Pada kondisi patologis, gangguan siklus sel dapat menghasilkan tumorigenesis melalui deregulasi proliferasi, checkpoint rusak, stres replikasi, aneuploidi, dan chromosomal instability (Glaviano *et al*., 2025). Pada stem cell, fase siklus sel menentukan keseimbangan antara quiescence, self-renewal,

diferensiasi, dan regenerasi jaringan (Huang *et al*., 2025; Rando, 2025). Pada terapi kanker, fase siklus sel dan checkpoint menjadi target penting untuk mengembangkan strategi presisi yang lebih selektif terhadap kerentanan tumor (Glaviano *et al*., 2025; Yates *et al*., 2025).



Gambar 10. 19 Ringkasan Keseluruhan Konsep Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Matthews *et al*. (2022), Glaviano *et al*. (2025), Yates *et al*. (2025), Passaro *et al*. (2024), dan Shi *et al*. (2025).

Gambar ini merangkum hubungan antara fase siklus sel, checkpoint, pembelahan lanjut, abnormalitas tumor, stem cell, terapi kanker, teknologi modern, biomarker, dan terapi presisi.

Secara konseptual, siklus sel mengajarkan bahwa kehidupan seluler bergantung pada keseimbangan antara kemampuan membelah dan kemampuan berhenti ketika kondisi tidak aman (Matthews *et al*., 2022). Secara klinis, siklus sel menjelaskan mengapa terapi kanker dapat diarahkan pada fase tertentu, checkpoint tertentu, atau ketergantungan molekuler tertentu (Glaviano *et al*., 2025). Secara teknologi, studi siklus sel masa depan akan semakin bergantung pada single-cell analysis, spatial transcriptomics, organoid, AI, biomarker dinamis, dan model sistem yang mampu menangkap heterogenitas biologis (Shi *et al*., 2025; Janes, 2025).

Secara translasi, keberhasilan terapi berbasis siklus sel akan ditentukan oleh kemampuan memilih pasien yang tepat, target yang tepat, kombinasi yang tepat, dan waktu terapi yang tepat (Passaro *et al*., 2024; Glaviano *et al*., 2025). Dengan demikian, siklus sel bukan hanya topik dasar dalam biologi sel, tetapi kerangka besar untuk memahami kesehatan, penyakit, regenerasi, kanker, dan terapi masa depan.



Gambar ini menunjukkan masa depan kajian siklus sel yang mengintegrasikan biologi dasar, klinik, teknologi omik, AI, biomarker, organoid, dan terapi presisi berbasis fase.
Sumber: Diadaptasi dari Janes (2025), Shi et al. (2025), Passaro et al. (2024), Glaviano et al. (2025), dan Yates et al. (2025).

Gambar 10. 20 Prospek Masa Depan Kajian Siklus Sel
Sumber: Diadaptasi dari Janes (2025), Shi *et al*. (2025), Passaro *et al*. (2024), Glaviano *et al*. (2025), dan Yates *et al*. (2025).

Gambar ini menunjukkan masa depan kajian siklus sel yang mengintegrasikan biologi dasar, klinik, teknologi omik, AI, biomarker, organoid, dan terapi presisi berbasis fase.

DAFTAR PUSTAKA

Bica, C., *et al*. (2025). Tumor heterogeneity assessment using single-cell RNA sequencing: Applications and perspectives. *Frontiers in Immunology*.

Fernandez, B., *et al*. (2025). Single-cell RNA sequencing reveals a quiescence–senescence continuum. *Nature Communications*.

Ganesan, I. P., *et al*. (2026). Addressing the heterogeneity of the cancer cell cycle. *Cancers*.

Glaviano, A., *et al*. (2025). Cell cycle dysregulation in cancer. *Pharmacological Reviews, 77*, 100030.

Janes, K. A. (2025). Systems biology of the cancer cell. *Annual Review of Biomedical Engineering*.

Matthews, H. K., Bertoli, C., & de Bruin, R. A. M. (2022). Cell cycle control in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 23*, 74–88.

Passaro, A., *et al*. (2024). Cancer biomarkers: Emerging trends and clinical implications for personalized treatment. *Cell, 187*, 1617–1635.

Shi, W., *et al*. (2025). Single-cell and spatial transcriptomics integration in tumor microenvironment research. *Frontiers in Immunology*.

Silva-Sousa, T., *et al*. (2025). Artificial intelligence and systems biology analysis in stem cell therapy and cancer research. *Journal article/review*.

Xin-Yi, J., *et al*. (2025). Organoids in cancer therapies: A comprehensive review. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*.

Yates, L. A., *et al*. (2025). DNA damage and replication stress checkpoints. *Annual Review of Biochemistry, 94*, 195–221.

BIODATA PENULIS



Assoc.Prof. Dr.Arif Rachman,drg.,SH.,MH.,MM.,MTr.Hanla.,
Sp.Pros.,CIQnR.,CIQaR.,CSCBM.,CHRMP.,
CRMS.,CAIA.,FIMMA

Dosen Pendidikan Sarjana Kedokteran

Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI

Penulis lahir pada tanggal 07 Februari 1971 di Surabaya – Jawa Timur, dari ayah yang bernama Dulmanan dan Ibu Romlah. Alamat di Jl. Cipinang Cempedak IV No. 60B Jakarta Timur 13340, e-mail ar604299@gmail.com / arifrachmanlecturer@gmail.com / arif.rachman@idu.ac.id

Pendidikan yang pernah ditempuh :Program Sarjana Jurusan Sarjana Pendidikan dokter gigi di FKG Unair Lulus Tahun 1995, Program Profesi dokter gigi di FKG Unair Lulus Tahun 1997, Program Spesialis Prosthodontia FKG Unair Lulus Tahun 2007, Program Magister Manajemen di Ubhara Surabaya Lulus Tahun 2008, Program Sarjana Ilmu Hukum di Ubhara Surabaya Lulus Tahun 2020, Program Magister Hukum di Ubhara Surabaya Lulus Tahun 2019, Program Doktoral Ilmu Kedokteran Dasar di Fakultas Kedokteran Unair Lulus Tahun 2019, Sertifikasi Peneliti Kuantitatif dan kualitataif di Quantum Lulus Tahun 2021.

Pekerjaan/Jabatan yang di pegang sekarang adalah: Dosen Tetap Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI di Bogor, Kepala Laboratorium Fakultas Kedokteran Militer Universitas

Pertahanan RI di Bogor, Dosen Tidak Tetap Universitas Adhirajasa Reswara Sanjaya di Bandung. Organisasi Dosen: PDGI (anggota), IPROSI (anggota), MHKI (anggota), APEPINDO (anggota)

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1. Regulasi Ekspresi Gen Pada Prokariot Dan Virus: Konsep Molekuler, Mekanisme Regulasi, Dan Aplikasi Bioteknologi. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-720-4, September 2026
2. Pengantar Stem Cell: Biologi, Rekayasa, Dan Terapi Regeneratif. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-678-8, Agustus 2026
3. Respon Imun Dasar. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-712-9, Agustus 2026
4. Statistik Deskriptif, Statistik Inferensial, Statistik Parametrik dan Statistik NonParametrik. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-715-0, Agustus 2026
5. Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, Dan Mixed Method. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-662-7, Agustus 2026
6. Understanding Cell Signaling: Introduction to Cell Signaling,Cell Biology, Biomoleculer And Genetics Perspectives. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-660-3, Agustus 2026
7. Pengantar Nutrigenomics. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-676-4, Agustus 2026
8. Filsafat Statistika. Get Press Indonesia, ISBN: 978-624-255-436-4, April 2026
9. hADMSC-YTZP seeding improves peri-implant bone repair through increased expression of BMP-2, ALP, and OPG. Scientific Reports, 15(37800), pp. 1–12. Scientific Reports, 15(37800), pp. 1–12. www.nature.com/scientificreports https://doi.org/10.1038/s41598-025-21655-6 (Q1).
10. Biostatistik Kesehatan. Get Press Indonesia, ISBN: 978-643-255-030-4, September 2025
11. Reduction of Osx expression in the osseointegration process of dental implants with human adipose-derived mesenchymal stem cell intervention: an experimental study. Padjadjaran Journal of Dentistry, Volume 37, Number 2, July 2025; 142-154. https://doi.org/10.24198/pjd.vol37no2.62084 (S2).
12. Dasar-Dasar Biologi Sel Dan Molekuler. Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-848-9, Juni 2025
13. Sistem Informasi E-Hospital. Lakeisha, ISBN: 978-623-119-614-9, Maret 2025

14. Etika, Hukum, Dan Regulasi Dental Implan Untuk Drg Umum. Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-659-1, Maret 2025
15. Pengantar Metodologi Kuantitatif Dan Kualitatif. CV. Saba Jaya Publisher ISBN 978-623-8730-33-9, Maret 2025
16. Prevention of Military Stress Fractures using the hadMCS Strategy Approach in Health Resilience Projections in National Defence: Preliminary Research. PJLSS 2024 Posted: Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8791-8798. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00663 (Q4).
17. The Correlation of Exclusive and Non-Exclusive Asi on Stunting In The Context of State Defense: Initial Research on PCBM In Bogor District. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8976-8985. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00679 (Q4).
18. Acceleration of Healing of TB Patients through Dietary Supplements on Anti-Tuberculosis Drugs. PJLSS 2024 Posted: Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8799-8807. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00664 (Q4).
19. Prevention Of Stunting In The First 450 Days Of Life (FDL) Through Fortification Of Tuna Fish Cake And Formula Programming In Supporting Indonesia's National Defense In The Health Sector. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8986-8996. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00680. Q4)
20. Increased Runx-2 Expression In The Y-TZP Biomaterial Osteointegration Process With hADMSC Seeding. SEEJPH 2024 Posted: 02-08-2024. Volume XXV 2024; 216-224.https://doi.org/10.70135/seejph.vi.1470 (Q4).
21. Manajemen Epidemiologi, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-387-3, September, 2024.
22. Pengantar Hukum Indonesia, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-239-5, Juni 2024.
23. Komunikasi Dalam Praktik Keperawatan (Komunikasi Efektif Layanan Kesehatan), Agdosi Makassar, ISBN: 978-623-10-0651-6, Mei 2024
24. Manajemen Risiko dan Asuransi, PT. MAFY Literasi Indonesia, ISBN: 978-623-863-871-0, Mei 2024.
25. Metode Penelitian dalam Pendidikan_2, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-155-8, April 2024.

26. Dasar Biostatistika untuk Peneliti, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-137-4, April 2024.
27. Pengantar Manajemen, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-138-1, April 2024.
28. Konsep Autoimun, PT. MAFY Literasi Indonesia, ISBN: 978-623-8575-21-3, Maret 2024.
29. An Innovative Approach to Dental Implantology Through DPMSC Therapy in Military Dentistry, Tahta Media Group, ISBN: 978-623-147-325-7, Februari 2024.
30. Metodologi Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D, CV. Saba Jaya Publisher ISSN: 978-623-09-7582-0, Januari 2024
31. Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan Cita dan Jejak Sejarah, Unhan Press,Januari Tahun 2021.
32. Bioetika Multidisplin, Multidisiciplinary Prespectives on Bioethics, Unhan Press, Januari Tahun 2022.
33. Aesthethic and masticatory rehabilitation on post mandibular resection with combination of hollow obturator and hybrid prosthesis, Dent. J. (Maj. Ked. Gigi), Vol. 42. No. 2 April–June 2009: 76–81
34. Biocompatibility of Yttria-Tetragonal Zirconia Polycrystal Seeded with Human Adipose Derived Mesenchymal Stem Cell, ACTA INFORM MED. 2018 DEC; 26(4): 249-253 (Q3)
35. Addition Of Adipose Derived Stem Cell To Beta Tricalcium Phosphate and Human Cancellous Bone for Craniofacial Bone Tissue Engineering: An In Vitro Study, Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences. 2020; 16(4): 83-86 (Q3)
36. Comparison of Bone regeneration in hADMSC Versus hUCBMSC with hBMMSC as a Reference: A Literature Review of Potential Bone Regeneration, Research J. Pharm. and Tech. 14(4): April 2021 (Q3)
37. CBCT: Tracing Dominant Region of Periodontitis on Psychological Stress, Sys Rev Pharm. 2020;11(11):1567-1572 (Q2)
38. Ideal Bone Defects Distance on Orthodontic Tooth Movement for Preparation of hADMSC-Scaffold Chitosan Intervention, Sys Rev Pharm. 2020;11(8):571-575 (Q2)
39. Accuracy of Volume of Interest Determination with Cone-Beam Computed Tomography in Periodontitis due to Psychological Stress., Journal of International Dental and Medical Research ISSN 1309-100X http://www.jidmr.com (Q3).

40. Antitumor Effects of Myrmecodia pendans: a Scoping Review, Journal of International Dental and Medical Research, Volume 16 Number 2 , 2023;1–5, ISSN 1309-100X (Q3).
41. Evaluation of the Use of Antibiotics on Therapy Results of Sepsis Patients in the Intensive Care Unit (ICU) of Fatmawati Hospital,Jakarta, J Med Chem Sci. 2023;7(1):262–74. (Q3).
42. Enhancing Denture Care Efficiency: Mobile Prosto Open-Source Software for Indonesian National Army Soldiers, J Int Dent Med Res 2024; 17(1): 209-214); ISSN 1309-100X. (Q3).
43. The Impact of Lifestyle Factors on the Human Microbiome, Medical Studies and Health Journal (SEHAT) Vol 1 (1) 2024 : 113-122.
44. Exploring the Therapeutic Potential of Ant's Nest Plant Extract on Epithelial Dysplasia in an Oral Squamous Cell Carcinoma Model: A Study on Apoptosis Markers in Sprague Dawley Mice, Journal of International Dental and Medical Research, Volume 17 Number 2, 2024;543–548, ISSN 1309-100X (Q3).
45. Pendidikan Kesehatan, Pemeriksaan dan Deteksi Dini Pencegahan Penyakit Tidak Menular melalui Kegiatan Olah Raga Fisik di Wilayah Kerja Puskesmas Tamalanrea Makassar, Sahabat Sosial Jurnal Pengabdian Masyarakat, e-ISSN: 2964-9196, Vol.2 No.4 September 2024

BIODATA PENULIS



dr. Alfa Januar Krista, Sp.OT, M.Kes,FICS,AIFO-K
Dosen Program Studi Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

Penulis lahir di Jakarta pada tanggal 20 Januari 1987. Alamat *email:* alfajanuardr@ymail.com.

Riwayat Pendidikan:

- Program Studi Ilmu Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia, lulus tahun 2010.
- Program Pendidikan Dokter Spesialis Ortopedi dan Traumatologi, Universitas Hasanuddin, lulus tahun 2019.
- Foot and Ankle Fellowship, Konkuk University Medical Center, Seoul, Korea Selatan, tahun 2024.

Aktivitas Profesional:

Saat ini penulis berpraktik sebagai dokter spesialis ortopedi konsultan bidang Foot and Ankle di:

- RS Mitra Keluarga Kemayoran, Jakarta;
- RS EMC Pekayon, Bekasi; dan
- RS Primaya Bekasi Timur, Bekasi.

Selain menjalankan praktik klinis, penulis juga merupakan dosen tetap pada Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan Republik Indonesia yang berlokasi di Bogor.

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1. Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, Dan Mixed Method. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-662-7, Agustus 2026
2. Pengantar Nutrigenomics. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-676-4, Agustus 2026

BIODATA PENULIS



Dra. Arfiyanti, M.Kes

Dosen Pendidikan Sarjana Kedokteran

Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI

Penulis lahir pada tanggal 22 April 1963 di Bukittinggi, dan Alamat Cluster The Nature Jl. Raya Alternatif Sentul Blok EA7 RT.03/07 Desa Sentul Kecamatan Babakan Madang Kabupaten Bogor 16811 , e-mail *arfiyanti@idu.ac.id*.

Pendidikan yang pernah ditempuh : Program Studi Kimia di FMIPA Universitas Andalas Padang lulus tahun 1982, Program Studi Ilmu Biomedik di Universitas Diponegoro lulus tahun 2002. Pekerjaan/Jabatan yang di pegang sekarang adalah: Dosen Tetap Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI di Bogor.

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1) The Correlation of Exclusive and Non-Exclusive Asi on Stunting In The Context of State Defense: Initial Research on PCBM In Bogor District. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8976-8985. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00679 (Q4).
2) Acceleration of Healing of TB Patients through Dietary Supplements on Anti-Tuberculosis Drugs. PJLSS 2024 Posted: Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8799-8807. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00664 (Q4).

3) Prevention Of Stunting In The First 450 Days Of Life (FDL) Through Fortification Of Tuna Fish Cake And Formula Programming In Supporting Indonesia's National Defense In The Health Sector. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8986-8996. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00680. Q4)
4) Increased Runx-2 Expression In The Y-TZP Biomaterial Osteointegration Process With hADMSC Seeding. SEEJPH 2024 Posted: 02-08-2024. Volume XXV 2024; 216-224.https://doi.org/10.70135/seejph.vi.1470 (Q4).
5) Cookies daging ayam untuk meningkatkan status gizi ibu hamil dan mencegah stunting. 2021. Hak Cipta Paten
6) Description of Health Condition of Indonesian Soldiers 1st Infantry Division Kostrad Cilodong Eduvest – Journal of Universal Studies Volume 3 Number 11, November,2023 https://eduvest.greenvest.co.id/index.php/edv/article/view/953
7) PENGANTAR NUTRIGENOMICS, Agustus 2026, GET PRESS INDONESIA, ISBN : 978-634-255-676-4.
8) METODE PENELITIAN KUANTITATIF, KUALITATIF, DAN MIXED METHOD, Agustus 2026, GET PRESS INDONESIA, ISBN: 978-634-255-662-7
9) Effect of Body Mass Index (BMI) on Prognosis, Response to Therapy, and Surgical Outcomes in Various Subtypes of Breast Cancer: A Systematic Review, Journal of Innovation Research and Knowledge (JIRK) Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12913
10) Prognostic Value of CONUT and PNI on Hemoglobin and Clinical Outcomes of Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review, Journal of Innovation Research and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641 https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/13061
11) Association Between Self-Efficacy And Burnout Among Medical Students : A Systematic Review, Journal of InnovationResearch and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12952

12) Risk Factor , Protective Factors, And Intervention Strategies For Academic Burnout Among University Students : A Systematic Literature Review, Journal of InnovationResearch and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12957
13) Burnout And Psychological Well-Being Among Medical Students: A Systematic Review, Journal of InnovationResearch and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12951

BIODATA PENULIS



Hendra Saputra, M.Si

Dosen Pengolahan Hasil Perkebunan

Politeknik Kelapa Sawit Citra Widya Edukasi

Penulis merupakan seorang dosen yang lahir di Tinggam Sumatera Barat pada tanggal 11 Januari 1994. Penulis beralamat di Perumahan Harvest City Cluster Sweet Hortensia Blok 1 No 18 RT/RW 006/007, Desa Muktijaya, Kec. Setu, Kab. Bekasi, Jawa Barat email: *endsaputra11@gmail.com*. Telah menyelesaikan pendidikan sarjana Kimia di Fakultas MIPA Universitas Andalas pada tahun 2015, kemudian melanjutkan pendidikan magister Kimia di Fakultas MIPA Institut Teknologi Bandung selesai tahun 2018.

Selama menjadi seorang dosen, saya telah menulis beberapa artikel di bidang kimia, penerapan oleokimia dan pengolahan kelapa sawit. Beberapa artikel saya telah dipublikasikan diantaranya:

1. Sabun cair berbahan dasar olein kelapa sawit dengan penambahan ektrak bandotan (Ageratum conyzoides L.). Jurnal Citra Widya Edukasi. 2009;11(3):223-30.
2. Fabrikasi Material Bioplastik Dari Selulosa Hasil Ekstraksi Tandan Kosong Kelapa Sawit, Sang Pencerah: Jurnal Ilmiah Universitas Muhammadiyah Buton, 9(1), pp. 213–221. Available at: https://doi.org/10.35326/pencerah.v9i1.3035.
3. Red Palm Oil from Crude Palm Oil Refinement Using The Acid Degumming Method. Int J Appl Res Sustain Sci [Internet].

2024;2(6):455–64. Available from: https://doi.org/10.59890/ijarss.v2i6.1957

Saya percaya bahwa sebagai seorang dosen, saya memiliki tanggung jawab untuk memberikan kontribusi yang positif pada dunia akademik dan masyarakat. Saya berharap tulisan saya dapat memberikan pemahaman yang lebih baik tentang isu-isu aplikasi kimia yang kompleks dalam kehidupan sehari-hari. Saat tidak mengajar atau menulis, saya suka berolahraga dan berjalan-jalan. Saya juga suka membaca buku dan mengikuti perkembangan terbaru dalam bidang oleokimia, biomolekular dan aplikasi kimia diberbagai bidang.